

UNTERSUCHUNG
VON KOHLENDIOXID
AUF NARKOTISCHE EIGENSCHAFTEN

Christine Kühn

Distri. München

1989



Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Arbeit angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. A. Schmid

UNTERSUCHUNG VON KOHLENDIOXID AUF
NARKOTISCHE EIGENSCHAFTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

von
Christine Kühn
aus
München

München 1989

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse
Referent:	Univ.-Prof. Dr. A. Schmid
Korreferent:	Univ.-Prof. Dr. H.P. Jennissen

Tag der Promotion: 24. Februar 1989

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	4
1 <u>Kohlendioxid</u>	4
1.1 Vorkommen	4
1.2 Physikalische und chemische Eigenschaften	5
2 <u>Biogene Bildung und Stoffwechsel</u>	7
2.1 Bildung im Organismus	7
2.2 CO ₂ -Austausch	8
2.2.1 Qualitative Gesichtspunkte	8
2.2.1.1 Transportformen im Blut	8
2.2.1.2 Bindungskapazität des Blutes	9
2.2.2 Quantitative Gesichtspunkte	10
2.2.2.1 Säure-Basen-Haushalt	11
2.2.2.2 Einfluß auf den Sauerstofftransport	16
3 <u>Pharmakologische Eigenschaften</u>	18
3.1 Zentrales Nervensystem	18
3.1.1 Dreiphasige Wirkung des Kohlendioxids	18
3.1.2 Vorstadien, Eintritt und Verlauf der CO ₂ -Narkose bei verschiedenen Tierarten und beim Menschen	19
3.1.2.1 Ratten Mäuse	19
3.1.2.2 Kaninchen, Meerschweinchen	20
3.1.2.3 Hunde, Katzen, Affen	22
3.1.2.4 Mensch	23
3.1.3 Elektrische Gehirnaktivität	25
3.1.4 CO ₂ -Effekte auf zellulärer Ebene	31
3.1.4.1 Morphologische und neurophysiologische Veränderungen an isolierten Nervenzellen	31
3.1.4.2 Sauerstoffutilisation	32
3.1.4.3 Cerebraler Energiestatus	33
3.1.4.4 Zellulärer Stoffwechsel und pH-Regulation	35
3.1.5 Ausbreitung und Säurewirkung des Kohlendioxids im ZNS unter Berücksichtigung eines möglichen inerten Gaseffektes	38
3.2 Herz-Kreislauf-System	41
3.2.1 Myokardkontraktilität und Gefäßmuskulatur	41

3.2.2	Sympathisches Nervensystem und humorale Faktoren	42
3.2.3	Erregungsbildungs- und Leitungssystem des Herzens	44
3.2.4	Hämodynamik und regionaler Blutfluß	47
3.3	Atmung	49
3.3.1	Zentrale Atmungsregulation	49
3.3.2	Ventilationsgröße	50
3.3.3	Atmungstyp und -rhythmus	52
3.4	Niere	54
4	<u>Toxikologische Eigenschaften</u>	55
4.1	Zentrales Nervensystem	55
4.1.1	Histologische Veränderungen	55
4.1.2	Akute Toxizität bei verschiedenen Tierarten	56
4.1.3	Euthanasie	56
4.1.4	CO ₂ -Vergiftungen beim Menschen	58
4.2	Lunge	59
4.3	Schleimhäute	60
5	<u>CO₂-Betäubung von Schlachtschweinen</u>	61

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN 67

1	<u>Experimentelle Problemstellung</u>	67
2	<u>Versuchstiere; Versuchstierhaltung und -fütterung</u>	67
3	<u>Untersuchungsmethoden</u>	68
3.1	Chemikalien und Gase	68
3.2	Versuchsdurchführung	69
3.2.1	Versuchsanordnung	69
3.2.2	Erzeugung definierter Volumina CO ₂	70
3.2.3	Erzeugung verschiedener Gasgemische im Exsikkator	71
3.2.4	Dichtigkeitsprüfung des Exsikkators	71
3.2.5	Durchführung der Tierversuche	71
3.2.5.1	Bestimmung des Sauerstoffverbrauches unbeeinflusster männlicher und weiblicher Tiere	71
3.2.5.2	Testversuche mit CO ₂	72
3.2.5.3	Testversuche mit N ₂	72
3.2.5.4	Sektion verendeter Tiere	72

4	<u>Versuchsauswertung</u>	73
4.1	Dichtigkeitsprüfung des Exsikkators	73
4.2	Bestimmung des Sauerstoffverbrauches	75
4.2.1	Statistische Beurteilung	76
4.3	Berechnung der prozentualen Sauerstoffkonzentration	76
4.4	Indirekte Ermittlung der CO_2 -Konzentration	77
4.5	Qualitative und quantitative Auswertung der Tierversuche mit den Testgasen N_2 und CO_2	78
5	<u>Ergebnisse</u>	81
5.1	Untersuchungen in vitro	81
5.1.1	Vergleich von berechneter und gemessener Sauerstoff- konzentration nach Einleitung definierter Volumina CO_2	81
5.2	Untersuchungen in vivo	83
5.2.1	Sauerstoffverbrauch unbeeinflusster Tiere	83
5.2.2	Sauerstoffverbrauch CO_2 -exponierter Tiere	84
5.2.3	Testversuche mit CO_2/O_2 -Gemischen	87
5.2.3.1	Basisdaten zu den Tierversuchen	87
5.2.3.2	Narkoseanzeichen	89
5.2.3.3	Zeitlicher Narkoseverlauf	100
5.2.3.4	Atmung	102
5.2.3.5	Augen	106
5.2.3.6	Todesfälle	107
5.2.4	Testversuche mit N_2/O_2 -Gemischen	110
5.2.4.1	Basisdaten zu den Tierversuchen	110
5.2.4.2	Narkoseanzeichen	111
5.2.4.3	Atmung	113
5.2.4.4	Augen	114
5.2.4.5	Verhalten nach der Exposition	114
5.2.4.6	Todesfälle	114
5.2.5	Testversuche mit Gemischen aus CO_2 und synthetischer Luft	115
5.2.5.1	Basisdaten zu den Tierversuchen	115
5.2.5.2	Narkoseanzeichen	116
5.2.5.3	Zeitlicher Narkoseverlauf	122
5.2.5.4	Atmung	123

5.2.5.5 Augen

123

5.2.5.6 Todesfälle

124

IV. DISKUSSION

126

V. ZUSAMMENFASSUNG, SUMMARY

139

VI. LITERATURVERZEICHNIS

143

I. EINLEITUNG

Die narkotischen Eigenschaften des Kohlendioxids wurden bereits 1820 durch Hickman (cit. Thompson 1912) erkannt. Seiner Verwendung als Allgemeinanästhetikum standen jedoch der starke Blutdruckanstieg und die begleitende Acidose entgegen (Leake und Waters 1929).

Erste Versuche zur Schlacht tierbetäubung mit CO_2 gehen auf Bendersky (1904) zurück. Nachdem 1952/53 von der Fleischwarenfabrik Geo. A. Hormel & Co in Austin, Minnesota, USA, die erste CO_2 -Betäubungsanlage für Schlachtschweine errichtet wurde, fand das Verfahren bald auch in Europa, insbesondere in den Niederlanden, Großbritannien und Dänemark Verbreitung (Wernberg 1978). Die CO_2 -Betäubung bot folgende fleischhygienischen Vorteile im Vergleich zur elektrischen Betäubung (Blomquist 1957, Wernberg 1957, Essig 1959, Theloe und Leutbecher 1959, Tadić und Cirić 1962, Larsen 1983):

- bessere Ausblutung bei kürzerer Entblutungszeit,
- weniger innere Blutungen und Muskelblutungen,
- Vermeidung von Frakturen,
- bessere Brühbarkeit und Erleichterung der Enthaarung durch gute Muskeler schlaffung,
- weniger Brühwasserlungen,
- niedriger pH-Wert des Fleisches bei gleichzeitig erhöhtem Glykogengehalt (positive Entwicklung der erwünschten physikalisch-chemischen Reifungsvorgänge im Fleisch).

Abweichend davon vertritt von Mickwitz (1987) die Auffassung, daß die vorangehende starke körperliche Belastung bei der CO_2 -Betäubung das Auftreten von PSE-Fleisch begünstige.

Die weitgehende Automatisierung des Verfahrens gewährleistet eine von der individuellen Ausübung unabhängige und damit gleichmäßige Betäubung aller Tiere (Blomquist 1957, Wernberg 1957, Essig 1959) sowie eine - insbesondere bei Berücksichtigung der fleischhygienischen Vorteile - erhebliche Kostenersparnis (Larsen 1983). Jedoch wurden in den letzten 10 Jahren aus tierschutzrechtlicher Sicht wiederholt

Bedenken geäußert, die schließlich in den Niederlanden 1980 zu einem Verbot der CO_2 -Betäubung geführt haben (Hoenderken 1983 a).

Nach § 1 des Gesetzes über das Schlachten von Tieren¹⁾ und § 4a Abs. 2 des Tierschutzgesetzes²⁾ sind warmblütige Tiere beim Schlachten vor Beginn der Blutentziehung zu betäuben. Betäubung wird definiert als "jedes Verfahren, dessen Anwendung das Tier in einen Zustand der Bewußtlosigkeit versetzt, in dem es bis zum Eintritt des Todes verbleibt. Dabei müssen in jedem Fall vermeidbare Leiden der Tiere ausgeschlossen werden."³⁾

Eine wirksame Betäubung mit Gas umfaßt deshalb nach Hoenderken (1983 b) eine (möglichst) schnelle Ausschaltung des Bewußtseins der Tiere mittels Gas ohne Angst und Schmerzreaktion.

Die unterschiedliche Beurteilung der Kohlendioxidbetäubung im Sinn der obengenannten Definition nimmt ihren Ausgang von der Beobachtung, daß dem Stadium des Reflex- und Sensibilitätsverlustes sowie der Muskeler schlaffung regelmäßig eine Phase verstärkter Unruhe bis zu heftigen Konvulsionen vorangeht (Hertrampf und von Mickwitz 1979). Während Lomholt (1983) darin das übliche Exzitationsstadium einer Allgemeinanästhesie (Stadium II des Guedelschen Narkoseschemas für Ether) sieht, bei dessen Beginn das Bewußtsein bereits ausgelöscht ist, werten Hoenderken et al. (1979) die gesteigerte Erregung der Tiere als eine bewußte Reaktion auf Atemnot und/oder auf eine Reizung der Schleimhäute durch CO_2 .

Obwohl letztlich eine mit der Betäubung zusammenfallende Tötung des Tieres eine tierschützerisch optimale Methode ist (Wormuth und Schütt-Abraham 1986), spielt bei der CO_2 -Betäubung die Frage einer

1 Gesetz über das Schlachten von Tieren vom 21.4.1933 (RGBl. I Nr. 39 S. 203, in der Fassung des EGStGB vom 2.3.1974 (BGBl. I Nr. 22 S. 469)

2 Bekanntmachung der Neufassung des Tierschutzgesetzes vom 18.8.1986 (BGBl. I Nr. 42 S. 1319)

3 Gesetz zu dem Europäischen Übereinkommen vom 10.5.1979 über den Schutz von Schlachtieren vom 9.12.1983 (BGBl. II Nr. 32 S. 770)

erstickenden Komponente wegen der im Vergleich zu anderen Betäubungsverfahren langen Einleitungsphase eine wesentliche Rolle.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde deshalb untersucht, ob mit Kohlendioxid eine Narkose im Sinne einer r e v e r s i b l e n Lähmung des Zentralnervensystems erzeugt werden kann und inwieweit an dieser ein Sauerstoffmangel beteiligt ist.



II. LITERATURÜBERSICHT

1 Kohlendioxid

1.1 Vorkommen

Zum globalen Vorkommen und zur Verteilung des Kohlendioxids einschließlich seiner chemischen Verbindungen führt Römpp (1983) folgendes aus: Die irdische Lufthülle enthält ca. $2,3 \cdot 10^{12}$ t CO_2 ; in den Ozeanen findet sich etwa die 50-fache Menge an CO_2 , teils in Carbonat- teils in Bicarbonatform.

An verschiedenen Stellen strömt CO_2 aus dem Boden; so enthält zum Beispiel die Luft der Hundsgrötte in Neapel etwa 70 Vol% CO_2 . In chemisch gebundener Form kommt CO_2 in großen Mengen in den Carbonaten CaCO_3 und MgCO_3 vor.

Durch die Assimilation der grünen Pflanzen werden jährlich der Luft ca. $6 \cdot 10^{10}$ t CO_2 entzogen; eine annähernd gleiche Menge wird durch Dissimilation (Atmung von Menschen, Tieren und Mikroorganismen) frei. Ungefähr 10^8 t CO_2 gehen jährlich in rezente Brennstoffe über - etwa die gleiche Menge entweicht aus Vulkanen und Kohlensäurequellen. Bei der Verwitterung der Urgesteine werden über Carbonatbildung der Luft jährlich ca. 10^8 t CO_2 entzogen.

Die anthropogene Störung dieses natürlichen Gleichgewichtes durch exzessive Nutzung fossiler Brennstoffe sowie die weitflächige Rodung tropischer Regenwälder (Freiwerden großer CO_2 -Mengen) hat zu einem Anstieg des CO_2 -Gehaltes der Atmosphäre von 0,029 Vol% (Beginn der Industrialisierung, um 1850) auf heute 0,033 Vol% geführt. Der jährliche Zuwachs liegt gegenwärtig je nach Ort und Zeit bei $5 \cdot 10^{-5}$ bis $1,5 \cdot 10^{-4}$ Vol%.

Der Befürchtung, daß dies über den sogenannten Treibhauseffekt zu erheblichen Klimaveränderungen mit Ausbreitung von Trockenzonen führen könnte (Römpp 1983; siehe auch ZEIT Nr. 29 vom 15.7.1988),

stehen Erwartungen hinsichtlich höherer Ernteerträge durch die gesteigerte Photosyntheserate gegenüber (Römpf 1983).

Unter Standardbedingungen (Barometerdruck 101,3 kPa, Temperatur 273 K, Wasserdampfdruck 0 kPa) beträgt der CO_2 -Gehalt in der Alveolarluft 5,3 Vol%, in der Expirationsluft infolge Durchmischung mit Totraumluft nur noch 3,8 Vol% (Spörri 1976).

1.2 Physikalische und chemische Eigenschaften

Kohlendioxid (CO_2) ist ein farbloses, unbrennbares Gas von säuerlichem Geschmack (Römpf 1983).

Dichte. Sein Litergewicht beträgt unter Normalbedingungen (Temperatur: 0°C , Druck: 101,3 kPa) 1,9768 g und ist damit etwa eineinhalb mal größer als das der Luft. Deswegen läßt sich gasförmiges Kohlendioxid wie eine Flüssigkeit aus einem Gefäß in ein anderes umgießen bzw. sammelt sich in Vertiefungen, zum Beispiel Gärkellern, an (Holleman-Wiberg 1976).

Moleküleigenschaften. Das Kohlendioxidmolekül hat eine lineare Struktur: $\text{O}=\text{C}=\text{O}$. Es stellt eine sehr beständige Verbindung dar, die bei Atmosphärendruck erst ab etwa 1200°C zu Kohlenmonoxid und Sauerstoff zerfällt (Holleman-Wiberg 1976).

Molvolumen. Das Molvolumen eines idealen Gases (keine Wechselwirkung zwischen den Gasmolekülen) beträgt unter Normalbedingungen 22,41 Liter und enthält $6,022 \cdot 10^{23}$ Atome bzw. Moleküle (Avogadro'sche Zahl; Holleman-Wiberg 1976).

Gasförmiger Sauerstoff und Stickstoff verhalten sich bei niedrigen Drücken praktisch wie ideale Gase, während sich bei Kohlendioxid eine merkbare Abweichung findet: sein Molvolumen entspricht 22,27 Litern. Ursache der Volumenminderung sind van der Waalsche Kräfte (Müller-Plathe 1982).

Löslichkeit. Die Konzentration von gelösten Gasen in Flüssigkeiten (C) wird durch das folgende Henry-Daltonsche Gesetz geregelt:

$$C = \alpha \cdot P \quad (\text{Gasvolumen/Flüssigkeitsvolumen oder} \\ \text{Gasmenge / Flüssigkeitsvolumen})$$

Dabei bedeutet P den Partialdruck des betrachteten Gases in der Gasphase und der Proportionalfaktor α den Bunsenschen Löslichkeitskoeffizienten. Seine Größe ist von der Art des Gases und des Lösungsmittels sowie der Temperatur abhängig und hat für Stickstoff, Sauerstoff und Kohlendioxid sowie Wasser von 37° C zum Beispiel folgende Werte: $\alpha_{N_2} = 0,012$, $\alpha_{O_2} = 0,024$ und $\alpha_{CO_2} = 0,57$ (Thews 1985). Daraus ergibt sich, daß Kohlendioxid unter diesen Umständen mehr als 20 mal (0,57/0,024) besser löslich ist als Sauerstoff.

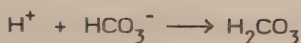
Für Blut von 37° C hat α_{CO_2} den Wert 0,49 (Thews 1985). Deswegen ist trotz des niedrigen Partialdruckes von Kohlendioxid in der Atemluft etwa 9 mal mehr CO_2 im arteriellen Blut gelöst als O_2 (Thews 1985).

Zustand im wässrigen Milieu. In Wasser von 37° C liegt Kohlendioxid zu 99,8 % als gelöstes Hydrat ($CO_2 \cdot H_2O$) und zu 0,2 % als Kohlensäure (H_2CO_3) bzw. deren Dissoziationsprodukte (H^+ , HCO_3^- , CO_3^{2-}) vor (Holleman-Wiberg 1976). Dies ist der Grund, weshalb wässrige Kohlendioxidlösungen nur schwach sauer reagieren, obwohl die (in freier Form nicht isolierbare) Kohlensäure mit einer Dissoziationskonstanten von

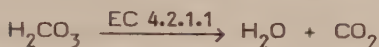
$$K_1 = \frac{c_{H^+} \cdot c_{HCO_3^-}}{c_{H_2CO_3}} = 1,3 \cdot 10^{-4} \quad /c: \text{Konzentration in mol}$$

($pK_1 = 3,88$) zu den mittelstarken Säuren gehört (Holleman-Wiberg 1976). Ergänzt man jedoch den Nenner der Dissoziationskonstanten durch die Konzentration des CO_2 -Hydrates, so erhält man die um drei Größenordnungen kleinere "scheinbare" Dissoziationskonstante $K_1' = 4,5 \cdot 10^{-7}$ ($pK_1 = 6,35$) (Holleman-Wiberg 1976), welche die Säurewirkung wässriger Kohlendioxidlösungen besser beschreibt.

Pufferwirkung. Bicarbonat (HCO_3^-) und Kohlensäure (H_2CO_3) stellen das wichtigste Puffersystem des Organismus dar (Karlson 1984). Seine Pufferwirkung gegen Säuren ist trotz der erheblichen Differenz zwischen dem pK -Wert der ersten Dissoziationsstufe (3,88) und dem pH -Wert des Blutes (7,4) voll erhalten, da die bei der Abpufferung von H^+ -Ionen entstehende Kohlensäure:



durch die Carbonat-Dehydratase (EC 4.2.1.1; Kohlensäure-Anhydratase) schnell aus dem Reaktionsgleichgewicht genommen wird (Karlson 1984):



Die zweite Dissoziationsstufe der Kohlensäure (Holleman-Wiberg 1976):

$$K_2 = \frac{c_{\text{H}^+} \cdot c_{\text{CO}_3^{2-}}}{c_{\text{HCO}_3^-}} = 4,7 \cdot 10^{-11}$$

($\text{p}K_2 = 10,33$) spielt im physiologischen pH-Bereich keine Rolle (Knoche 1980).

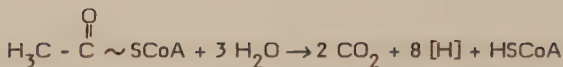
2 Biogene Bildung und Stoffwechsel

2.1 Bildung im Organismus

Bei Verbrennung organischer Substanz entsteht CO_2 als ein Endprodukt. Der tierische Organismus verfügt auf zellulärer Ebene über einen biochemischen Apparat, welcher eine gesteuerte Verbrennung der in Form von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen zugeführten organischen Substanz mit molekularem Sauerstoff gestattet (Fleischer 1960).

CO_2 entsteht dabei zum überwiegenden Teil durch oxidative Decarboxylierung im Citratzyklus. Diese geht jeweils mit Bildung von Reduktionsäquivalenten ($\text{NADH} + \text{H}^+$) (siehe unten) einher, welche in der Atmungskette zur Energiebereitstellung in Form von ATP (Adenosintriphosphat) dienen.

Während der Kohlenstoff-Stoffwechsel der Aminosäuren über kurz oder lang auf verschiedenen Stufen in den Citratzyklus einmündet, stellt die aus dem Pyruvat-Abbau (Endprodukt der Glykolyse unter aeroben Bedingungen) und dem Fettsäuren-Abbau stammende aktivierte Essigsäure (Acetyl-CoA) das eigentliche Substrat der Oxidation dar. Sie wird im Citratzyklus bilanzmäßig wie folgt zerlegt (Karlson 1984):



Von quantitativ weitaus geringerer Bedeutung ist die Bildung von CO_2 im Pentosephosphatzyklus (Fleischer 1960).

Bei einer durchschnittlichen CO_2 -Produktion von 364 ml pro Stunde und kg Körpergewicht (Spörri 1976) werden vom Menschen täglich über 1 kg CO_2 ausgeschieden.

2.2 CO_2 -Austausch

2.2.1 Qualitative Gesichtspunkte

2.2.1.1 Transportformen im Blut

Das vom Gewebe gebildete CO_2 diffundiert ins Plasma. Dort sind drei Reaktionsmöglichkeiten gegeben (Davenport 1973):

- a) Diffusion von CO_2 in die Erythrozyten (siehe unten),
- b) Bildung von Carbinoverbindungen mit Plasmaproteinen nach folgender Gleichung:



- c) physikalische Lösung und Hydratisierung zu Kohlensäure mit anschließender Dissoziation ($\rightleftharpoons$: begünstigte Reaktionsseite im Gleichgewichtszustand):



Obwohl das in die Erythrozyten diffundierende CO_2 qualitativ den gleichen Reaktionen wie im Plasma unterliegt, liefert diese Fraktion den quantitativ weitaus wichtigeren Beitrag zum CO_2 -Gesamttransport. Ursache ist vor allem das in den Erythrozyten lokalisierte Zinkhaltige Enzym Carbonat-Dehydratase (Carboanhydrase; Kohlensäureanhydratase; Molekulargewicht 30 000; EC 4.2.1.1), welches die Gleichgewichtseinstellung zwischen CO_2 und H_2CO_3 katalysiert (Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 10 000 gegenüber der unkatalysierten Reaktion).

Die Kohlensäure dissoziiert größtenteils in H^+ - und HCO_3^- -Ionen, so daß im Blut das Verhältnis $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$ 20 / 1 ist (Karlson 1984). Die Bicarbonatbildung läuft kontinuierlich ab, da die anfallenden Reaktionsprodukte unmittelbar nach ihrer Entstehung den Erythrozyten entzogen werden: die HCO_3^- -Ionen diffundieren im Austausch gegen Cl^- -Ionen ins Plasma (Hamburger Shift), die H^+ -Ionen werden durch das in großen Mengen zur Verfügung stehende Hämoglobin gepuffert. Darüber hinaus verfügt das desoxygenierte Hämoglobin-Molekül über eine erhöhte CO_2 -Bindungskapazität (siehe Abschnitt 2.2.1.2) (Davenport 1973).

Obwohl die Plasmamembran der Erythrozyten für H^+ -Ionen impermeabel ist, findet sich im Plasma ein pH-Wert-Abfall, der sich nicht allein auf die unkatalysierte Bildung von Kohlensäure im Plasma zurückführen läßt. Der pH-Wert-Abfall im Plasma vollzieht sich über den sogenannten Jacobs-Stewart-Zyklus. Da die Protonen-Konzentration im Innern der Erythrozyten nach Einstellung eines $[\text{HCO}_3^-]$ -Gleichgewichtes zwischen Erythrozyten und Plasma gegenüber dem Plasma erhöht ist, verbinden sich entsprechend dem Massenwirkungsgesetz H^+ - und HCO_3^- -Ionen zu Kohlensäure. Deren Anhydrid (molekulares CO_2) diffundiert entlang eines Konzentrationsgradienten ins Plasma, wird dort rehydratisiert und dissoziiert erneut. Das entstehende HCO_3^- diffundiert wieder in die Erythrozyten, wodurch sich der Zyklus schließt. Der Gesamteffekt besteht im Transfer von 1 Molekül HCl aus dem Erythrozyteninnern ins Plasma, da Cl^- -Ionen gegen die in die Erythrozyten diffundierenden HCO_3^- -Ionen ausgetauscht werden (siehe oben) (Forster 1977).

Bei der CO_2 -Abgabe in der Lunge laufen alle Teilprozesse in umgekehrter Richtung ab. CO_2 diffundiert aufgrund des Partialdruckgefälles aus dem venösen Blut in den Alveolarraum (Thews 1985).

2.2.1.2 Bindungskapazität des Blutes

Der Gehalt des Blutes an chemisch gebundenem CO_2 hängt entscheidend vom jeweiligen CO_2 -Partialdruck ab. Dabei weist die CO_2 -Bindungskurve

keine Sättigungscharakteristik auf (siehe Abbildung 1). Die höhere CO_2 -Bindungskapazität für desoxygeniertes Blut im Vergleich zu oxygeniertem Blut (Christiansen-Douglas-Haldane-Effekt) beruht zum einen auf der höheren Pufferkapazität des desoxygenierten Hämoglobin-Moleküls (geringere Acidität), zum anderen auf der gesteigerten Bildung von Carbaminoverbindungen im desoxygenierten Hämoglobin-Molekül (Thews 1985).

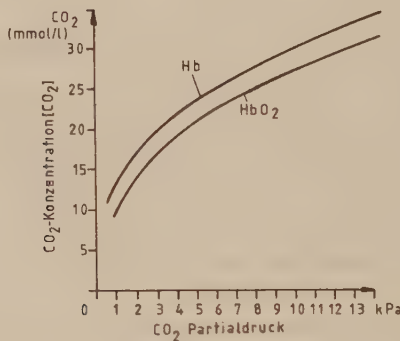


Abb. 1: Verlauf der CO_2 -Bindungskurve für oxygeniertes (HbO_2) und für desoxygeniertes (Hb) Blut (Thews 1985).

2.2.2 Quantitative Gesichtspunkte

Das Blut gelangt mit einem CO_2 -Partialdruck von 5,3 kPa in die Gewebekapillaren und verläßt diese nach CO_2 -Aufnahme mit einem durchschnittlichen Partialdruck von 6,1 kPa. Dabei werden von 1 Liter Blut etwa 2 mmol CO_2 aufgenommen. Von den aus den Geweben aufgenommenen CO_2 -Mengen gehen etwa 10 % in physikalische Lösung, 10 % bilden eine Carbaminverbindung (HbCO_2), 35 % bleiben als Bicarbonat im Erythrozyten, während der überwiegende Bicarbonat-Anteil von 45 % in das Plasma aufgenommen wird (Thews 1985).

Tab. 1: CO_2 -Gehalte für die einzelnen Transportformen im arteriellen und venösen Blut (mmol-Werte auf 1 Liter Blut mit 0,55 Liter Plasma und 0,45 Liter Erythrocyten bezogen; unter Vernachlässigung von Carbaminoverbindungen mit Plasmaproteinen; Thews 1985)

	Anteil	Transportform	CO_2 -Aufnahme im Gewebe (mmol/l)		CO_2 -Gehalt arterielles Blut (mmol/l)		CO_2 -Gehalt venöses Blut (mmol/l)
Plasma	45 %	$[\text{HCO}_3^-]$	0,9	+	13,2	=	14,1
Erythrocyten	35 %	$[\text{HCO}_3^-]$	0,7	+	6,4	=	7,1
	10 %	$[\text{HbCO}_2]$	0,2	+	1,1	=	1,3
	5 %	$[\text{H}_2\text{CO}_3]^*$	0,1	+	0,5	=	0,6
Plasma	5 %	$[\text{H}_2\text{CO}_3]^*$	0,1	+	0,7	=	0,8
		gesamt	2,0	+	21,9	=	23,9

* $[\text{H}_2\text{CO}_3] : [\text{physikalisch gelöstes } \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{CO}_3]$

2.2.2.1 Säure-Basen-Haushalt

Neben dem CO_2 -Transport muß durch denselben Prozeß auch das Säure-Basen-Gleichgewicht im Blut aufrechterhalten werden. Das Bicarbonat-Puffersystem stellt dabei neben dem Proteinat-Puffer (einschließlich Hämoglobin) das wichtigste Puffersystem dar. Für ersteres lautet die Henderson-Hasselbalch-Gleichung wie folgt (Thews 1985):

$$\text{pH} = \text{pK}_1' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \quad \text{bzw.} \quad \text{pH} = \text{pK}_1' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha_{\text{pCO}_2}}$$

[] Konzentration in mmol/l

pCO_2 : CO_2 -Partialdruck

pK_1' : negativer dekadischer Logarithmus der scheinbaren Dissoziationskonstante K_1' (siehe Abschnitt 1.2)

α : Bunsenscher Löslichkeitskoeffizient (siehe Abschnitt 1.2)

Die Gleichung lässt sich graphisch im sogenannten Davenport-Diagramm darstellen.

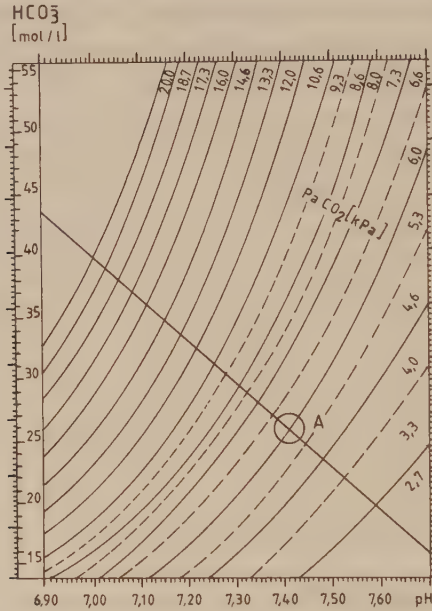


Abb. 2: Davenport-Diagramm

Punkt A (mit den Koordinaten $\text{pH} = 7,40$; $\text{pCO}_2 = 5,3 \text{ kPa}$; $[\text{HCO}_3^-] = 24 \text{ mEq/l}$) repräsentiert den physiologischen Säure-Basen-Status im arteriellen Blut (Davenport 1973).

Das Bicarbonat-Puffersystem steht im Gleichgewicht mit anderen Puffersystemen des Organismus:

$$\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = \frac{[\text{Prot}^-]^1}{[\text{HProt}]} = \frac{[\text{Hb}]^2}{[\text{HHb}]} = \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]^3}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

¹Plasmaprotein-Puffer

²Hämoglobin-Puffer

³Phosphat-Puffer

Eine Veränderung der Relation $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ zieht so auch bei allen übrigen Puffersystemen eine entsprechende Verschiebung der Konzentrationsverhältnisse nach sich (Gaudy 1974).

Obwohl das Bicarbonat-Puffersystem chemisch gesehen einen wenig wirksamen Puffer darstellt (siehe Abschnitt 1.2), zeichnet es sich in vivo bei metabolisch bedingten Störungen des Säure-Basen-Haushaltes als äußerst wirksam aus. Dies beruht darauf, daß der CO_2 -Partialdruck - im Gegensatz zum undissoziierten Anteil einer fixen Säure - durch Veränderungen der Ventilation variiert und damit der pH-Wert des Blutes reguliert werden kann ("offenes" System) (Thews 1985):

Im Falle respiratorischer Störungen des Säure-Basen-Haushaltes verliert das Bicarbonat-Puffersystem seinen "offenen" Charakter, da die zu puffernde Säure (H_2CO_3) selbst Bestandteil des Puffersystems ist. Es verhält sich dann wie ein nicht-volatiles - und damit im physiologischen pH-Bereich relativ unwirksames - "geschlossenes" Puffersystem. Die Hauptpufferwirkung kommt unter diesen Bedingungen den Plasma-proteinen und dem Hämoglobin zu (Gaudy 1974).

Beim Vorliegen einer respiratorischen Störung kann die Wiederherstellung der Neutralität nur renal erfolgen. So werden bei der respiratorischen Acidose vermehrt Pufferbasen (insbesondere Bicarbonat) retiniert (Cogan 1984, Nasca et al. 1985) und verstärkt an Puffersubstanzen (Anionen schwacher Säuren, NH_3) gebundene Protonen ausgeschieden (Webb et al. 1977, Gougoux et al. 1982).

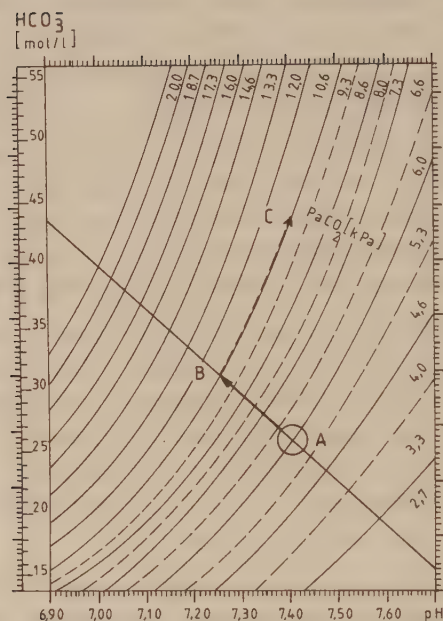


Abb. 3: Davenport-Diagramm der respiratorischen Acidose und ihrer metabolischen Kompensation.

Punkt A s. Abb. 2; Punkt B kennzeichnet die nicht-kompensierte, Punkt C die metabolisch(renal)-kompensierte respiratorische Acidose (Davenport 1973).

Die "Überschwemmung" des Organismus' mit exogenem CO_2 durch Inhalation CO_2 -haltiger Gasgemische erzeugt eine hochgradige, akute respiratorische Acidose. Während im Falle einer durch Ateminsuffizienz bedingten respiratorischen Acidose die reflektorisch einsetzende Hyperventilation (siehe Abschnitt 3.3) den CO_2 -Partialdruck des Blutes senkt (Davenport 1973), hat sie bei der Zufuhr von exogenem CO_2 einen gegenteiligen Effekt. Renale Kompensationsmechanismen bleiben aufgrund ihrer geringen Geschwindigkeit und begrenzten Kapazität

wirkungslos. Die rasche Erschöpfung der Puffersysteme manifestiert sich in einem starken Abfall des Blut-pH-Wertes. Beispielhaft seien hier Untersuchungen an Hunden genannt, bei denen in Abhängigkeit von der jeweiligen CO_2 -Konzentration in der Atemluft (Restgas O_2) nach 15 Minuten folgende pH-Werte im arteriellen Blut gemessen werden: 0 Vol% CO_2 : 7,42 (Kontrolle); 10 Vol% CO_2 : 7,24; 20 Vol% CO_2 : 7,05; 30 Vol% CO_2 : 6,83; 40 Vol% CO_2 : 6,79 (Parry et al. 1949).

Nach Entfernung der Tiere aus der CO_2 -haltigen Atmosphäre führt die rasche Elimination des CO_2 über die Lunge innerhalb von 30 Minuten zu einem Anstieg des pH-Wertes auf 7,28 (30 bis 40 Vol% CO_2) bzw. zu einer Rückkehr des pH-Wertes auf Normwerte (10 bis 20 Vol% CO_2) (Parry et al. 1949).

Möglicherweise spielen trotz baldiger Erschöpfung der Puffersysteme unterschiedliche in vitro- und in vivo-Pufferkapazitäten des Blutes eine Rolle für tierartliche Unterschiede bezüglich der Toleranz gegenüber hohen CO_2 -Konzentrationen.

Für die in vitro-Pufferkapazität des Blutes ($\Delta \log \text{pCO}_2$ (mm Hg) / ΔpH) bzw. "wahren" Plasmas (Äquilibrierung von Blut mit verschiedenen CO_2 -Partialdrücken und nachfolgender Abtrennung der Erythrozyten) ermittelt Lahiri (1975) speziesabhängig folgende Werte: weiße Mäuse: -1,75; Goldhamster: -1,53; Hunde: -1,53; Albino-Ratten: -1,48; Kaninchen: -1,48; Meerschweinchen: -1,43; Katzen: -1,39; Schafe: -1,35. Einen etwas höheren Wert geben Bar-Ilan und Marder (1983) für Meerschweinchen (-1,56) bzw. Bar-Ilan et al. (1984) für Kaninchen (-1,51) an. Die hohe Pufferkapazität von -1,75 bei der weißen Maus scheint unabhängig von der Hämoglobinkonzentration zu sein, da andere Tiere mit gleichem Hämatokrit (zum Beispiel Meerschweinchen) eine deutlich geringere in vitro-Pufferkapazität aufweisen (Lahiri 1975). Innerhalb einer Spezies besteht jedoch ein direkter Zusammenhang zwischen in vitro-Pufferkapazität und Hämoglobin-Konzentration (Davenport 1973). Bei der Messung der in vivo-Pufferkapazität (sogenannte Gesamtkörper-Pufferkapazität) werden zusätzlich die Pufferung durch Körperzellen sowie Distributionsvorgänge zwischen Plasma und extravasaler Interzellularflüssigkeit erfaßt (Davenport 1973). Die Gesamtkörper-Pufferkapazität von Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte liegt dabei

deutlich über der von Hund und Mensch (Pepelko und Dixon 1975, Bar-Ilan und Marder 1983, Bar-Ilan et al. 1984). Bar-Ilan et al. (1984) führen dies auf die den erstgenannten Tieren eigene Lebensweise in Bauen, in denen hohe CO_2 -Konzentrationen herrschen (siehe Abschnitt 3.1.2.2), zurück.

2.2.2.2 Einfluß auf den Sauerstofftransport

Bei Inspiration von Gemischen aus CO_2 und Luft vermindert sich proportional zur jeweiligen CO_2 -Konzentration der alveoläre O_2 -Partialdruck und damit auch der arterielle O_2 -Partialdruck. Die Verminderung des arteriellen O_2 -Partialdruckes wiederum ist weniger für die in physikalischer Lösung transportierte Sauerstoffmenge (nur 1,4 % des arteriellen O_2 -Gehaltes) als vielmehr für die partialdruckabhängige O_2 -Sättigung des Hämoglobins von Bedeutung (Müller-Plathe 1982). Immerhin würden bei Halbsättigungswerten (O_2 -Partialdruck, bei dem 50 % des Hämoglobins mit O_2 gesättigt sind) von 3,6 bis 4,1 kPa für Mensch, Kaninchen, Hund, Schwein und Rind bzw. 4,8 kPa für Katzen ($\text{pH} = 7,40$; $t = 37^\circ \text{C}$; Bartels und Harms 1959) CO_2 -Konzentrationen von 60 bis 70 Vol% in Luft rechnerisch noch eine 50 %ige O_2 -Sättigung des Hämoglobins erlauben.

Zu berücksichtigen ist jedoch, daß die begleitende Acidose zu einer Herabsetzung der O_2 -Affinität des Hämoglobin-Moleküls führt (Verschiebung der Sauerstoff-Dissoziationskurve (ODK) nach rechts). Dieser sogenannte klassische Bohr-Effekt setzt sich aus einer reinen pH-Wirkung und aus einem spezifischen CO_2 -Effekt (Stabilisierung des desoxygenierten Zustandes durch Carbaminoverbindungen) zusammen (Tyuma 1984). Den quantitativ wichtigeren Beitrag leistet dabei die Senkung des pH-Wertes (Bunn und Forget 1986). Der Bohr-Faktor $\mathcal{P}$ gibt die Änderung der O_2 -Affinität (Änderung des O_2 -Partialdruckes bei konstanter Sättigung) pro pH-Wert-Änderung an: $\mathcal{P} = \Delta \log p\text{O}_2 / \Delta \text{pH}$. Er beträgt unter Standardbedingungen ($\text{pH} = 7,40$; $p\text{CO}_2 = 5,3 \text{ kPa}$; $t = 37^\circ \text{C}$) für menschliches Blut -0,48 und erhöht sich mit sinkender O_2 -Sättigung (Müller-Plathe 1982).

Den Einfluß der respiratorischen Acidose auf den arteriellen pH-Wert des Blutes und die Hämoglobin-Sättigung im arteriellen Blut zeigt eine Untersuchung von Petty und Sulkowski (1971 a) an Ratten. Die genannten Parameter werden dabei bei Inspiration von 5, 15, 40, 50 und 70 Vol% CO_2 bei einem jeweils konstanten Anteil von 22 Vol% O_2 im Gesamtgasvolumen untersucht. Für die Hämoglobin-Sättigung (% Hb Sat) wird dabei folgende lineare Beziehung gefunden: % Hb Sat = $95,091 - 0,7654 (\text{Vol\% CO}_2)$. Bei 70 Vol% CO_2 und 22 Vol% O_2 (Restgas N_2) beträgt die Sättigung 45,71 % gegenüber 91,95 % der Kontrollgruppe (Raumlufte), was einer extremen Rechtsverschiebung der ODK entspricht. Ebenfalls eine hochgradige Rechtsverschiebung der ODK bei unveränderter Kurvenform finden Aberkane et al. (1975) bei Hunden in respiratorischer Acidose (12 Vol% CO_2 und 21 Vol% O_2 in der Inspirationsluft; arterieller pH-Wert ≈ 7).

Die Rechtsverschiebung der ODK erleichtert zwar die Sauerstoffabgabe bei gegebenem Partialdruck im Gewebe, erschwert aber gleichzeitig die Beladung des Hämoglobin-Moleküls mit Sauerstoff in der Lunge. Umgekehrt sind die Verhältnisse bei der Linksverschiebung (erhöhte Sauerstoffaffinität) (Hlastala 1979). Experimentell erweist sich in mäßiger Hypoxie (8 bis 14,9 Vol% O_2) eine rechtsverschobene, in starker Hypoxie (5,6 Vol% O_2) hingegen eine linksverschobene ODK gegenüber der Norm-ODK als vorteilhaft (Turek et al. 1978). Insofern herrschen, was die Sauerstoffversorgung der Organe betrifft, bei Inspiration hoher CO_2 -Konzentrationen in Luft äußerst ungünstige Bedingungen (schwere respiratorische Acidose mit Rechtsverschiebung bei starker Hypoxämie).

Die mit sinkender Temperatur zunehmende O_2 -Affinität des Hämoglobins ($\Delta \log p\text{O}_2 / \Delta t = 0,024$) (Müller-Plathe 1982) wirkt der Rechtsverschiebung entgegen. Obwohl Benedicenti (1896) bei einer Exposition von Kaninchen in 40 bis 50 Vol% CO_2 einen Körpertemperaturabfall auf 31°C registriert (siehe auch Abschnitt 3.2.1.1), spielt die temperaturabhängige Beeinflussung der O_2 -Affinität im Vergleich zum Bohr-Effekt nur eine untergeordnete Rolle.

3 Pharmakologische Eigenschaften

3.1 Zentrales Nervensystem

3.1.1 Die dreiphasige Wirkung des Kohlendioxids

Werden Ratten verschiedenen hohen CO_2 -Konzentrationen in der Atemluft ausgesetzt, läßt sich anhand der Verschiebung der Schwelle für Elektroschock-induzierte Anfälle (EST) eine dreiphasige Wirkung des Kohlendioxids erkennen (Woodbury et al. 1958):

In der ersten Phase (5 bis 20 Vol% CO_2) steigt die EST kontinuierlich als Folge einer direkten corticalen Depression an (Pollock et al. 1949, Stein und Pollock 1949, Woodbury et al. 1958). Die Unterdrückung von durch Krampfgifte (zum Beispiel Strychnin) induzierten Anfällen und das Fehlen der tonischen Streckphase bei maximalen Elektroschock-Anfällen spiegeln die herabgesetzte Cortexfunktion in diesem Konzentrationsbereich wider (Woodbury und Karler 1960).

Die zweite Phase (25 bis 40 Vol% CO_2) ist gekennzeichnet durch eine gesteigerte Erregbarkeit, die die EST auf den Ausgangswert bzw. sogar darunter absinken läßt. Häufig treten spontane milde klonische Anfälle auf, die durch mäßige Hypoxie verstärkt, durch stärkere Hypoxie jedoch reduziert werden und die durch hohe Dosen von Antikonvulsiva (Phenobarbital, Trimethadion) unterdrückbar sind (Woodbury et al. 1958). Die Erregbarkeit in diesem Stadium wird gesteigert durch eine auf Hypothalamus-Stimulation (Woodbury und Karler 1960) beruhende Erhöhung des Plasma-Catecholamin- (Nahas et al. 1960, Cession-Fossion und Lecomte 1979) und Plasma-Glucocorticoid-Spiegels (Mittelman et al. 1962). Bei Entfernung der Tiere aus einer Atmosphäre mit 50 Vol% CO_2 treten innerhalb von 30 bis 60 sec spontane klonische Anfälle auf, die 1 bis 2 Minuten andauern.

In der dritten, der anästhetischen Phase (>40 Vol% CO_2), steigt infolge erheblicher corticaler und subcorticaler Depression die EST stark an, so daß keine Anfälle mehr induzierbar sind.

Dieser dreiphasige Ablauf spiegelt sich sowohl im Verhalten der Tiere bei Narkoseeinleitung (siehe Abschnitt 3.1.2) als auch in der elektrischen Gehirnaktivität (siehe Abschnitt 3.1.3) wider, wenn auch die erste Phase häufig frühzeitig von der zweiten überlagert wird und als solche nicht deutlich zu erkennen ist.

3.1.2. Vorstadien, Eintritt und Verlauf der CO₂-Narkose bei verschiedenen Tierarten und beim Menschen

3.1.2.1. Ratten, Mäuse

Ungeachtet des Auftretens depressiver Effekte bereits bei 5 Vol% CO₂ in der Inspirationsluft (Seevers 1944) läßt sich bei Ratten mit Konzentrationen unter 20 Vol% CO₂ keine Narkose erzeugen (Schultzik 1929, Barbour und Seevers 1941 a, Rougier 1947, Stupfel et al. 1957). Konzentrationen über 20 Vol% rufen eine zunehmende Depression hervor (Barbour und Seevers 1943, Seevers 1944). Diese mündet bei 28 Vol% CO₂ (Restgas "überoxygeniert") in ein komatöses Stadium, in dem die Tiere ohne Todesfälle mehrere Stunden belassen werden können (Rougier 1947). Ab 30 Vol% CO₂ fallen die Tiere rasch in Narkose (Leake und Waters 1928, Barbour und Seevers 1941 a, 1943, Seevers 1944, Rougier 1947, Stupfel et al. 1957). Konvulsionen können sowohl in der Einleitungsphase als auch in der Aufwachphase auftreten (Seevers 1944, Rougier 1947).

Bei 20 Vol% CO₂ verzeichnen Barbour und Seevers (1943) bei Ratten eine Abnahme des Sauerstoff-Gesamtverbrauches um 10 bis 25 %, während Stupfel et al. (1957) in einer 1-stündigen Narkose (40 Vol% CO₂ in der Anfangsphase bei arteriellen pCO₂-Werten zwischen 13,3 und 26,6 kPa (13,2 bis 26,4 Vol% CO₂ in der Inspirationsluft)) sogar eine 50-prozentige Abnahme sowie einen Abfall der Körpertemperatur um 4° C beobachten. Obwohl der Temperaturabfall zu gering ist, um die CO₂-Anästhesie als eine reine Kälteanästhesie zu interpretieren (Stupfel et al. 1957), zeigt sich die synergistische Wirkung von CO₂ und niedrigen Temperaturen an der Abnahme der für die Narkose erforderlichen CO₂-Konzentration von 30 Vol% bei Raumtemperatur auf 11 Vol% bei einer Umgebungstemperatur von 5°C (Barbour und Seevers 1941 b).

Hohe CO_2 -Konzentrationen von 50, 70 und 80 bis 90 Vol% (O_2 -Konzentration im Gesamtgasvolumen 20 Vol%, soweit möglich) führen in entsprechender Reihenfolge bei Ratten zu einem Anästhesieeintritt innerhalb von 75, 45 bzw. 20 bis 30 Sekunden (Jukhnovski 1960).

Versuche mit Konzentrationen über 60 Vol% CO_2 (Restgas Luft) zeigen bei Ratten folgenden zeitlichen Ablauf (Hertrampf und von Mickwitz 1979):

nach	3 Sekunden	deutliche Unruhe
nach	17 Sekunden	Anhängen an die Unterseite des Drahtdeckels des Käfigs
nach	37 Sekunden	Seitenlage
nach	97,5 Sekunden	Erlöschen des Cornealreflexes
nach	132 Sekunden	Erlöschen des Fußsohlenreflexes

Die Einwirkung eines CO_2 -Gasstromes von 2 Litern pro Minute (entsprechend einer Konzentration von 25 bis 30 Vol% in Luft) führt bei einer Einwirkungszeit von 60 bis 120 Sekunden zu einer Narkose, die nach Entfernung aus dem Gasstrom bei der Maus 40 und bei der Ratte 60 Sekunden anhält (Abel und Bartling 1978).

3.1.2.2 Kaninchen, Meerschweinchen

Konzentrationen bis zu 25 Vol% CO_2 in Luft führen beim Kaninchen zu Exzitationssymptomen wie klonischen Krämpfen, Streckkrämpfen und Opisthotonus, bewirken aber keine Narkose (Friedländer und Herter 1878, Schultzik 1929). Dennoch ist bereits bei 5 Vol% CO_2 ein anästhetischer Effekt in Form eines herabgesetzten Cornealreflexes zu beobachten (Poulsen 1952 b, 1956). Während Friedländer und Herter (1878), Benedicenti (1896) und Schultzik (1929) bei 25 bis 30 Vol% CO_2 zwar eine zunehmende Depression innerhalb von 30 bis 40 Minuten, jedoch nie eine vollständige Narkose beobachten, erzielt Prausnitz (1928) im gleichen Konzentrationsbereich (Restgas Luft) ohne ausgeprägtes Exzitationsstadium eine tiefe Narkose (fehlender Corneal- und Pupillarreflex, Muskelrelaxation). Das Erlöschen des Cornealreflexes tritt

bei künstlich beatmeten Tieren zwischen 30 und 35 Vol% CO_2 (Restgas O_2) in der Inspirationsluft ein, der arterielle pH-Wert beträgt dabei 7,0, der arterielle CO_2 -Gehalt 65 bis 70 Vol% (Poulsen 1952 b, 1956). Im Konzentrationsbereich zwischen 40 und 50 Vol% (Restgas Luft oder auf 21 Vol% O_2 angereichert; Prausnitz 1928) setzt nach kurzem oder fehlendem Exzitationsstadium innerhalb von 1 bis 2 Minuten eine tiefe Narkose ein, die bei Spontanatmung 1 bis 2 Stunden aufrechterhalten werden kann (Benedicenti 1896, Prausnitz 1928, Leake und Waters 1929). Der Verlust des gekreuzten Strecker-Reflexes bei 40 Vol% CO_2 (Restgas O_2) in der Einatemungsluft (arterieller pH-Wert 6,8, arterieller CO_2 -Gehalt 70 Vol%) zeigt eine tiefe Anästhesie an (Poulsen 1952 b, 1956). Trotz fehlender genauerer Angaben ist anzunehmen, daß Ozanam (1858) bei der Durchführung einer 87-minütigen Narkose mit völliger Schmerzausschaltung und Muskelrelaxation vergleichbare Konzentrationen verwendet hat. Schultzik (1929), der bis zum Erreichen toxischer Konzentrationen (70 Vol% CO_2 in Luft) keine ausgesprochene narkotische Wirkung feststellt, spricht dem Kaninchen im Vergleich zu anderen Tierarten eine besonders große Toleranz gegenüber hohen CO_2 -Konzentrationen zu. In diesem Zusammenhang ist die hohe Gesamtkörper-Pufferkapazität des Kaninchens (siehe Abschnitt 2.2.3) zu erwähnen. Diese ergibt sich aus der Lebensweise von Kaninchen in Bauen, in welchen üblicherweise CO_2 -Konzentrationen zwischen 6 und 8 Vol% (O_2 -Konzentrationen von ca. 13 Vol%) herrschen (Bar-Ilan et al. 1984).

Bei der Entfernung narkotisierter Tiere aus der CO_2 -haltigen Atmosphäre werden in der Aufwachphase häufig rasch einsetzende, schwere Krämpfe beobachtet (Friedländer und Herter 1878, Benedicenti 1896, Albitzky 1912, Prausnitz 1928, Schultzik 1929). Todesfälle sind dabei möglich (Benedicenti 1896, Albitzky 1912).

Bei Meerschweinchen findet die über einen Gastrom (Stone et al. 1961, Abel und Bartling 1978) oder Trockeneis (Hyde 1962) erzeugte CO_2 -Narkose vorwiegend bei kurzdauernden Eingriffen Anwendung. Ein Gastrom von 2 Litern pro Minute (entsprechend einer CO_2 -Konzentration von 25 bis 30 Vol% in Luft) bewirkt nach ca. 35 Sekunden

den Eintritt einer Narkose, die, wenn die Tiere nach 2 Minuten aus dem Gasstrom entfernt werden, 76 Sekunden anhält (Abel und Bartling 1978).

3.1.2.3 Hunde, Katzen, Affen

Über Konzentrationen, die bei Hunden, Katzen oder Affen zur Narkose führen, finden sich uneinheitliche Angaben.

30 bis 40 Vol% CO_2 in Luft rufen unter Spontanatmung bei Hunden (Prausnitz 1928, Leake und Waters 1929) und Katzen (Leake und Waters 1928, Prausnitz 1929) eine tiefe Narkose mit Ausbildung aller Narkosestadien hervor, die sich 1 bis 1,5 Stunden bzw. sogar 2 Stunden (Leake und Waters 1929) aufrechterhalten läßt. Demgegenüber erreichen Bendersky (1904) und Schultzik (1929) selbst bei 40 bis 45 Vol% CO_2 kein vergleichbares Anästhesiestadium. Versuche, bei denen Hunde unter künstlicher Beatmung 50 Vol% CO_2 (Restgas O_2) (Jukhnovski 1960) bzw. Hunde und Katzen (Prausnitz 1928) 50 Vol% CO_2 (Restgas Luft) unter Spontanatmung bis zu 1,5 Stunden tolerieren, stehen solche von Schultzik (1929) gegenüber, bei denen unter gleichen Bedingungen wegen beginnender Herz- und Atemdepression bereits nach 30 Minuten die Exposition beendet werden muß. Voruntersuchungen zu einer Verwendung von CO_2 zur Schlachtierbetäubung ergeben bei Hunden einen vollständigen Sensibilitätsverlust innerhalb von 2 bis 3 Minuten bei Inhalation von 60 bis 70 Vol% CO_2 (O_2 -Konzentration im Gesamtgasvolumen ca. 20 Vol%) (Bendersky 1904).

Mit einem CO_2 -Fluß von 0,5 bis 1,5 Litern pro Minute ohne O_2 -Supplementierung hält Klemm (1964) Katzen in einer Kammer nach einem ca. 3-minütigen Exzitationsstadium 15 Minuten lang in Narkose. Eisele et al. (1967) verfolgen bei Hunden unter künstlicher Beatmung und unter Beibehaltung einer konstanten Anästhesietiefe (Verifizierung über fehlende Reaktionen auf Schmerzreiz) die narkotische Wirkung des CO_2 anhand der Abnahme der minimalen Alveolarkonzentration (MAK) für Halothan durch steigende CO_2 -Konzentration im Inspirationsgemisch. Nachdem die MAK bis zu einem arteriellen pCO_2 von 94 mm Hg (12,5 kPa) konstant bleibt und dann im Bereich zwischen 94 und

170 mm Hg (12,5 bis 22,6 kPa) progressiv fällt, wird ab einem arteriellen $p\text{CO}_2$ von 245 mm Hg (32,6 kPa) kein Halothan mehr zur Aufrechterhaltung der Anästhesie benötigt.

Ähnliche Versuche an Hunden zeigen, daß ab 15 Vol% CO_2 in der Inspirationsluft die benötigte Menge eines Basisnarkotikums sinkt (Miller et al. 1950). Steigt bei der sogenannten Diffusionsatmung (Ausschaltung rhythmischer Atembewegungen unter künstlicher Aufrechterhaltung einer hohen alveolaren O_2 -Konzentration) durch Akkumulation von endogenem CO_2 die alveolare CO_2 -Konzentration auf 30 Vol% an, so tritt eine "autogene CO_2 -Anästhesie" ein (Draper und Whitehead 1944, Draper et al. 1947).

Rhesusaffen lassen sich unter Spontanatmung mit ca. 18 Vol% CO_2 (Restgas mit 21 Vol% O_2) in eine Narkose versetzen, deren Eintritt durch fehlende reaktive Körperbewegungen bei Auslösung lauter Geräusche gekennzeichnet ist. Das vorangehende Exzitationsstadium beginnt bei 4 Vol% CO_2 und erreicht bei 10 bis 12 Vol% CO_2 einen Höhepunkt (Mattsson et al. 1972).

3.1.2.4 Mensch

Bei ateminsuffizienten Menschen kann unter Sauerstofftherapie, bedingt durch Wegfall des anoxischen Stimulus auf die Carotis- und Aorten-Chemorezeptoren (Hauptatmungsantrieb bei diesen Patienten) ein starker Ventilationsabfall eintreten. Durch Akkumulation von endogenem CO_2 entwickeln sich (semi)komatöse Zustände bzw. eine CO_2 -Narkose (Westlake et al. 1955). Die folgenden Werte zeigen den Zusammenhang zwischen Bewußtseinszustand und arteriellem $p\text{CO}_2$ bzw. arteriellem pH-Wert:

ungetrübtes Bewußtsein	$p\text{CO}_2 < 10,0 \text{ kPa}$	(Refsum 1963)
	$p\text{CO}_2 < 10,6 \text{ kPa}; \text{pH} > 7,3$	(Westlake et al. 1955)
semikomatös / komatös	$p\text{CO}_2 > 16,0 \text{ kPa}; \text{pH} < 7,1$	(Westlake et al. 1955)
komatös / Auftreten eines Komas möglich	$12,1 \text{ kPa} < p\text{CO}_2 < 30,0 \text{ kPa};$ $6,86 < \text{pH} < 7,25$	(Sieker und Hickam 1956)
immer komatös	$p\text{CO}_2 > 17,3 \text{ kPa}; \text{pH} < 7,14$	(Sieker und Hickam 1956)

Bevor die herabgesetzte alveoläre Ventilation in ein Koma mündet, treten folgende Symptome auf (Sieker und Hickam 1956, Westlake et al. 1961, Kilburn 1965, Dubois und Arieff 1985):

- in der Occipitalgegend beginnende, bis hinter die Augen ausstrahlende Kopfschmerzen, die, wie auch das regelmäßig auftretende Ödem der Papilla optica, auf einen erhöhten intrakraniellen Druck infolge cerebraler Vasodilatation zurückgeführt werden, obwohl keine direkte Beziehung zwischen beiden Ereignissen nachgewiesen ist (Kilburn 1965),
- neuropsychiatrische Effekte wie einerseits Arousal-Wirkungen (Unruhe, Ängstlichkeit, erhöhte Erregbarkeit) und andererseits Apathie, Depression und verminderte kognitive Fähigkeiten,
- herabgesetzte Reflexerregbarkeit,
- motorische Phänomene, insbesondere Myklonien (siehe unten)

Im Unterschied zur Wirkung exogenen Kohlendioxids fehlt bei der "endogenen CO_2 -Narkose" ateminsuffizienter Patienten die v.a. initial erhebliche Dyspnoe (gestörter zentraler Atemantrieb) (siehe Abschnitt 3.3) sowie die lokale Reizwirkung an Schleimhäuten (siehe Abschnitt 4.3).

In den späten 40er Jahren des 20. Jahrhunderts fanden CO_2 -Inhalationen breite Anwendung in der Psychiatrie (Kindwall 1949, Meduna 1950 a). Heute noch nutzt man die anxiolytische Wirkung des Kohlendioxids

bei der Behandlung krankhafter Angstzustände (Latimer 1977, Griez und van den Hout 1986). Demgegenüber löst eine Inhalation eines Gemisches aus 35 Vol% CO_2 und 65 Vol% O_2 bei gesunden Individuen Paniksymptome aus, die durch β -Blockade abgeschwächt werden können (van den Hout und Griez 1985).

30- bis 40malige Einatmung eines Gemisches aus 30 Vol% CO_2 und 70 Vol% O_2 (Meduna 1950 a) bzw. Inhalation von 15 bis 30 Vol% CO_2 in O_2 während 2 bis 3 Minuten (Gyarfas et al. 1949) erzeugen eine CO_2 -Narkose. Dabei kennzeichnet die typische zeitliche Abfolge motorischer Phänomene die am Cortex beginnende und schließlich auf motorische Zentren des Hirnstammes übergreifende Wirkung des Kohlendioxids: Auf einen Beugespasmus der Arme bei gleichzeitigem Extensoren-Hypertonus der Beine (spastische Hemiplegie als Folge der Unterbrechung cortical-motorischer Efferenzen; Schmidt 1985 a), folgen tonisch-klonische Konvulsionen und schließlich eine starke Tonuserhöhung der gesamten Extensormuskulatur (Decerebrationsstarre).

3.1.3 Elektrische Gehirnaktivität

Bei stufenweiser Erhöhung der CO_2 -Konzentration in der Atemluft wird folgender charakteristische Verlauf der elektrocorticographisch* registrierten Gehirnaktivität beschrieben (Dusser de Barenne et al. 1937, Gibbs et al. 1940, Kornmüller und Noell 1944, Pollock 1949, Gyarfas und Pollock 1952, Gellhorn 1952, 1953, Clowes et al. 1953, Swanson et al. 1958, Woodbury et al. 1958, Wyke 1960): Mäßige CO_2 -Konzentration (2 bis 30 Vol% je nach Tierspezies sowie Art der Prämedikation) führen in akuten Experimenten zu einer Erhöhung der Wellenfrequenz bei gleichzeitiger Amplitudenverminderung (EEG-Desynchronisation, EEG-Arousal). In diesem Aktivierungsstadium können intermittierend Aktivitätsausbrüche hoher Frequenz und Amplitude (Bursts) auftreten (Woodbury et al. 1958). Erhöht man im Rahmen desselben Versuches die CO_2 -Konzentration über den "Arousal-Bereich" hinaus bzw. werden

* Die Abkürzung EEG für Elektroencephalogramm steht im folgenden - soweit nicht anders angegeben - immer für Ableitungen von der Hirnrinde (Elektrocorticogramm)

initial höhere CO_2 -Konzentrationen verwendet, so flacht unter Beibehaltung der erhöhten Frequenz die Amplitude kontinuierlich bis hin zum völligen Verschwinden ab (isoelektrisches EEG, elektrischer Blackout).

Abweichend von dem geschilderten Verlauf wird von mehreren Untersuchern im Anschluß an die EEG-Desynchronisationsphase eine deutliche Amplitudenerhöhung bei gleichzeitig starker Frequenzverringerng beobachtet (Meduna 1950 a, Morris 1956, Meyer et al. 1961, Klemm 1964, Mullenax und Dougherty 1964, Meyer et al. 1966). Den letzteren Verlauf bestätigen auch neuere Untersuchungen an Ratte (80 Vol% CO_2 in O_2 ; Forslid et al. 1986) und Schwein (80 Vol% CO_2 in Luft; Forslid 1987 a), die zeigen, daß der schnellen Tätigkeit der Arousal-Phase zunehmend langsame Wellen unterlagert werden. 30 Sekunden (Ratte) bzw. 10 bis 13 Sekunden (Schwein) nach Beginn der CO_2 -Exposition dominiert eine langsame, hohe Wellentätigkeit.

Das zuletzt dargestellte EEG-Muster - desynchronisierte, schnelle Aktivität, gefolgt von langsamer hoher Aktivität - entspricht den EEG-Veränderungen, wie sie beim Menschen während einer Allgemeinanästhesie als Zeichen der zunehmenden cerebralen Depression auftreten (Kugler 1981, Pichlmayr et al. 1984). Dabei kennzeichnet die Ablösung der dominanten Frequenz des wachen Individuums (vorwiegend α -Aktivität (8 bis 13 Hertz)) durch eine rasche, diffuse Tätigkeit (β -Aktivität (14 bis 30 Hertz)) das Erreichen des Induktionsstadiums (Stadium II des Guedelschen Narkoseschemas für Ether) (Kugler 1981). Dieses ist bei starker Ausprägung mit den klinischen Zeichen motorischer und psychischer Unruhe bzw. mit ausgeprägter Exzitation gekoppelt (Pichlmayr et al. 1984).

Ursache der EEG-Desynchronisation im Induktionsstadium ist die Dominanz subcorticaler Strukturen (Pichlmayr et al. 1984). Eine zentrale Bedeutung kommt dabei der Formatio reticularis des Hirnstammes zu. Tritt nämlich durch die Cortexdepression im Anfangsstadium der Anästhesie eine Deafferentierung der Formatio reticularis von übergeordneten corticalen Zentren ein, so führt der Wegfall hemmender Signale auf die Formatio reticularis in einem Release-Phänomen zur Aktivierung

des aufsteigenden, retikulären, aktivierenden Systems (ARAS) und damit zu einer generalisierten Cortexerregung (Gellhorn 1953, Gellhorn und French 1953, Bonvallet et al. 1955, Klemm 1964).

Neben dieser für alle holoencephalen Narkotika gültigen Interpretation der Exzitationsphase als Release-Phänomen ist angesichts der starken Stimulation vegetativer Funktionen durch CO_2 (siehe Abschnitt 3.2 und 3.3) auch eine idiopathische, direkte Erregung subcorticaler Strukturen in Betracht zu ziehen (Woodbury et al. 1958).

Experimentelle Untersuchungen unterstreichen in jedem Falle den ursächlichen Zusammenhang zwischen "dominantem Subcortex" und in der Hirnrinde registrierten EEG-Veränderungen. So weisen Gyrfas und Pollock (1952) bei elektrophysiologischen Ableitungen an Thalamus, Hypothalamus, Nucleus caudatus und anderen subcorticalen Strukturen unter Einwirkung von 10 bis 15 Vol% CO_2 übereinstimmend eine Amplitudenabnahme und eine Frequenzzunahme und damit eine qualitativ ähnliche Reaktion wie Gellhorn (1952, 1953) und Gellhorn und French (1953) am Hypothalamus nach.

Wird in der Phase der Aktivierung des ARAS durch 10 bis 15 Vol% CO_2 ein thermischer Schmerzreiz gesetzt, tritt eine generalisierte Erregung beider Cortexhälften auf; demgegenüber bleibt bei der normokapnischen Kontrollgruppe die Erregung auf die kontralaterale Cortexhälfte (bezogen auf die vom Schmerzreiz betroffene Körperseite) beschränkt. Gellhorn (1952) setzt dies mit einer erhöhten Schmerzwahrnehmung gleich.

Verstärkende Wirkung dürfte dabei der in Hyperkapnie erhöhte Adrenalin Spiegel (siehe Abschnitt 3.2.2) haben, da bereits unter normokapnischen Bedingungen ein starker Schmerzreiz über einen Adrenalinanstieg eine humorale Aktivierung der Formatio reticularis hervorruft (Bonvallet et al. 1954).

Die über das ARAS vermittelte Erregung des gesamten Cortex überdeckt die mit steigender CO_2 -Konzentration kontinuierlich fortschreitende direkte corticale Depression. Diese läßt sich jedoch bei völliger Trennung der subcorticalen Strukturen vom Cortex als herabgesetzte

Frequenz topisch induzierter, corticaler Strychnin-Spikes nachweisen (Gellhorn und French 1953). Darüber hinaus zeigt sich im gleichen Konzentrationsbereich (10 bis 15 Vol% CO_2) eine Amplitudenverminderung optisch und akustisch evozierter Potentiale in den entsprechenden sensorischen Projektionsarealen (Gellhorn 1952).

Die für das Induktionsstadium typische diffuse, schnelle Tätigkeit wird bei Narkosevertiefung zunehmend von langsamen Wellen unterlagert. Im Stadium III/2 und III/3 (chirurgisches Schlafstadium im Guedelschen Narkoseschema) dominiert schließlich eine mittelhohe bis hohe langsame Tätigkeit (III/2: gemischt θ -Wellen (4 bis 7 Hertz) und δ -Wellen (0,5 bis 3 Hertz), III/3: überwiegend δ -Wellen; Pichlmayr et al. 1984).

Sehr gut lassen sich in dieses Schema Beobachtungen von Mattsson et al. (1972) an Rhesusaffen einordnen, nach denen der anhand der Geräuschempfindlichkeit geschätzte Narkoseeintritt bei 18 Vol% CO_2 am besten mit dem nahezu maximalen Abfall der mittleren Frequenzen (10 bis 14 Hertz) korreliert. Es ergibt sich damit die für das Stadium III/1 des Guedelschen Narkoseschemas typische EEG-Charakteristik gemischter, rascher und unterlagerter, langsamer Wellen (Pichlmayr et al. 1984).

Im Stadium III/3 einer Anästhesie mit 80 Vol% CO_2 in O_2 läßt sich bei Ratten eine schwere Depression somatosensorisch evozierter Potentiale nachweisen (Forslid et al. 1986).

Das Fehlen eines ausgeprägten chirurgischen Schlafstadiums mit hoher, langsamer Tätigkeit bei den eingangs genannten EEG-Untersuchungen unter CO_2 -Einwirkung hat seinen Grund möglicherweise in der simultanen Verabreichung verschiedener Narkotika zur Prämedikation oder aber in der zu schnellen Anflutung hoher CO_2 -Konzentrationen mit der Folge einer frühzeitigen Amplitudendepression. Diese kennzeichnet bereits Stadium III/4 (narkotischer Tiefschlaf) bzw. Stadium IV (kompletter narkotischer Tiefschlaf) des Narkoseschemas nach Guedel (Pichlmayr et al. 1984).

EEG-Registrierungen von spontan atmenden Kaninchen, welche einer CO_2 -Konzentration von 50 Vol% (O_2 -Konzentration im Gesamtgasvolumen

21 Vol%) ausgesetzt werden, lassen bei arteriellen CO_2 -Partialdrücken zwischen 17,4 und 26,6 kPa eine Übergangsform von Stadium III/3 zu Stadium III/4 erkennen: wiederholt wechseln isoelektrische Perioden mit Phasen einer σ -Wellenaktivität ab (Hattingh et al. 1986).

Ein typisches EEG für das Stadium III/4 - flache Strecken, die von einzelnen Frequenzausbrüchen unterbrochen werden (sogenannte Burst-Suppression-Aktivität) - können Gyarfas und Pollock (1952) bei Katzen unter künstlicher Beatmung mit einem Gemisch aus 30 Vol% CO_2 und 70 Vol% O_2 4 Stunden lang aufrechterhalten; die Tiere zeigen dabei weder während des Versuches noch nach Wiedererwachen eine sichtbare Schädigung.

Im Stadium IV zeigt die flache Strecke im EEG den völligen cerebralen Funktionsausfall an (Pichlmayr et al. 1984). Das Eintreten des isoelektrischen EEGs unter CO_2 -Einwirkung ist, wie folgende Daten zeigen, zeit- und konzentrationsabhängig.

Tab. 2: Zusammenhang zwischen inspirierter CO_2 -Konzentration und Zeitpunkt des Eintretens des isoelektrischen EEGs

CO_2 -Konzentration in der Atemluft in Vol%	Restgas	Eintritt des isoelektrischen EEGs nach	Atmung	Tierart	
80	Luft	50 bis 55 sec	Spontanatmung	Schwein	(Forslid 1987 a)
70 bis 80	Luft	56 sec	Spontanatmung	Schwein	(Hoenderken et al. 1979)
75 bis 80	O_2	1 min	künstliche Beatmung	Katze	(Knebel 1974)
70 bis 80	O_2	wenigen Minuten	künstliche Beatmung	Katze	(Betz et al. 1969, Schlote et al. 1970)
40 bis 50	O_2	5 min	künstliche Beatmung	Katze	(Schindler und Betz 1976)
30	O_2	3 min	künstliche Beatmung	Katze	(Pollock 1949)

Überschreitet der arterielle CO_2 -Partialdruck, der letztlich eine Funktion der Zeit und der einwirkenden CO_2 -Konzentration darstellt, konstant 26,6 kPa, so bleibt das EEG beim Kaninchen permanent isoelektrisch (Hattingh et al. 1986).

Trotz Zusammenbruches aller vegetativen Funktionen infolge Depression der Medulla oblongata im Stadium IV besteht grundsätzlich eine Reversibilität der EEG-Veränderungen (Pichlmayr et al. 1984). So überleben Katzen unter künstlicher Beatmung unbeschadet eine 60-minütige Inhalation von 80 Vol% CO_2 und 20 Vol% O_2 bei isoelektrischem EEG während der gesamten Versuchsdauer (Knebel 1974). Ein isoelektrisches EEG von 15-minütiger Dauer wird von Katzen unter Spontanatmung ohne nachweisbare Gehirnschäden toleriert (Klemm 1964). Demgegenüber bleibt das EEG bei 10 von 16 Schweinen nach Beendigung der CO_2 -Exposition isoelektrisch, wenn eine Konzentration von 70 Vol% CO_2 und eine Expositionsdauer von 90 Sekunden überschritten werden (Hoenderken et al. 1979). Da hier das Restgas aus atmosphärischer Luft besteht, spielt neben tierartlichen Unterschieden möglicherweise ein begleitender Sauerstoffmangel eine Rolle. Insbesondere der Sauerstoffmangel könnte nach Forslid (1987 b) auch die Ursache dafür sein, daß eine CO_2 -Konzentration von 80 Vol% bei einer Versuchsdauer von 1 Minute je nach Art des Restgases ein isoelektrisches (CO_2 in Luft; Schwein) bzw. kein isoelektrisches EEG (CO_2 in O_2 ; Ratte) hervorruft.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß zwischen den EEG-Veränderungen bei Verwendung von Allgemeinanästhetika (Pichlmayr et al. 1984) und dem unter CO_2 -Einfluß registrierten EEG weitgehende Übereinstimmung sowohl hinsichtlich der Qualität der Veränderungen als auch des zeitlichen Verlaufes besteht. Besonders deutlich wird dies im übrigen beim rückwärtigen Durchlaufen der einzelnen Anästhesiestadien nach Beendigung der CO_2 -Exposition. Hier kommt es, bedingt durch die von der (oft beeinträchtigten) Atmung limitierte Abflutungsrate, zu einer besonders deutlichen Ausprägung der EEG-Charakteristika einzelner Narkosestadien (Klemm 1964, Forslid 1987 a).

3.1.4 CO₂-Effekte auf zellulärer Ebene

3.1.4.1 Morphologische und neurophysiologische Veränderungen an isolierten Nervenzellen

Trotz möglicher Beteiligung anderer Faktoren wie Potentialdifferenzen an der Blut-Hirn-Schranke, an den Meningen oder Gliazellen (Schmidt 1985 b) deutet die unter respiratorischer Acidose gleichsinnige Verschiebung der corticalen Gleichspannungspotentiale ins Negative auf eine Hyperpolarisation zahlreicher corticaler Neurone hin (Speckmann und Caspers 1963, Woody et al. 1966, Woody et al. 1970). Dies wird auch bestätigt durch Untersuchungen an einzelnen Neuronen des sensorisch-motorischen Cortex' (Krnjević et al. 1965, Carpenter et al. 1974).

Die acidose-bedingt herabgesetzte intrazelluläre Konzentration an Kationen, insbesondere Na⁺, korreliert nach Woodbury et al. (1958) mit einer herabgesetzten Gehirnerregbarkeit, während umgekehrt bei Entfernung aus der CO₂-haltigen Atmosphäre ein Na⁺-Einstrom in die Gehirnzellen zu Konvulsionen führt.

Auf Rückenmarksebene reagieren mehr als 80% der Moto- und Interneuronen im Lumbalbereich auf eine Erhöhung des arteriellen pCO₂ mit verminderter Entladungsfrequenz. Diese Neuronen zeigen ein erhöhtes Membranpotential, in Amplitude und Steilheit verminderte exzitatorische postsynaptische Potentiale, Ausfall fortgeleiteter Spikes bei Unterschreiten der Membranschwelle und einen erhöhten Membranwiderstand (Speckmann und Caspers 1969). Auch soll nach Carpenter et al. (1974) eine starke Hyperpolarisation der spinalen Endigungen 1 α -afferenter Fasern für die deutliche Depression monosynaptischer Reflexe in Hyperkapnie (Brooks und Eccles 1947, Kirstein 1951, Bradley et al. 1950) verantwortlich sein. Abweichend davon sieht Basu (1981) die Ursache für die Unterdrückung monosynaptischer Reflexe auf supraspinaler Ebene, da die Reizschwelle unter CO₂-Einfluß unverändert und die Depression bei hoher Rückenmarksdurchtrennung aufgehoben ist.

Ergänzend zu den Befunden an Zellen des Zentralnervensystems ist festzustellen, daß CO₂ im peripheren Nervensystem generell zu einer

Erhöhung der Reizschwelle führt (Toman 1952); der Anstieg des Membranpotentials, der sich proportional zum Logarithmus der CO_2 -Konzentration verhält, wird durch die CO_2 -Wirkung per se und nicht etwa durch die begleitende pH-Wert-Änderung im umgebenden Medium hervorgerufen (Lorente de N6 1947). Letzteres stimmt überein mit der Annahme, daß die hyperpolarisierende Wirkung des CO_2 zumindest teilweise auf einer Adsorption von CO_2 bzw. dessen Reaktionsprodukten H_2CO_3 , HCO_3^- und H^+ an Membran-Rezeptormoleküle - ähnlich der Hämoglobin- CO_2 -Interaktion - beruht (Chalazonitis 1974).

3.1.4.2 Sauerstoffutilisation *

Einer Verminderung des cerebralen oxidativen Stoffwechsels wird bereits von Seevers (1944) und Westlake et al. (1955) eine Bedeutung für die depressiv-anästhetische Wirkung höherer CO_2 -Konzentrationen zugeschrieben. Dennoch finden sich unterschiedliche Ansichten bezüglich einer Veränderung der cerebralen Sauerstoffutilisation (CMRO_2 : cerebral metabolic rate for oxygen) in Hyperkapnie (Siesjö 1980). Zahlreiche Autoren stellen bei Mensch oder Tier in einem arteriellen pCO_2 -Bereich zwischen 6,8 und 10,6 kPa keine signifikanten Veränderungen der CMRO_2 fest (Kety und Schmidt 1948 (Mensch), Novack et al. 1953 (Mensch), Cohen et al. 1964 (Mensch), Eklöf et al. 1973 (Ratte), Alberti et al. 1975 (Hund), Gjedde et al. 1975 (Ratte), Nilsson und Siesjö 1976 (Ratte), Gregoire et al. 1978 (Hund)). Demgegenüber finden Berntman et al. (1979) bei Ratten bei einem arteriellen pCO_2 von 10,8 kPa eine Steigerung der CMRO_2 um 25 %, bei weiterer Erhöhung des arteriellen pCO_2 auf 21,3 bzw. 39,9 kPa jedoch einen Abfall auf normale bzw. subnormale Werte. Da bei einer Vorbehandlung mit Propanolol die CMRO_2 bereits bei einem arteriellen pCO_2 von 10,6 kPa unter normokapnische Kontrollwerte sinkt, führen Berntman et al. (1979) den vorüber

* O_2 -Utilisation = $(\text{avD}_{\text{O}_2} \times \dot{Q}) / (C_{\text{aO}_2} \times \dot{Q}) = \text{avD}_{\text{O}_2} / C_{\text{aO}_2}$
 $\dot{Q}$ = Durchblutungsgröße; C_{aO_2} : arterielle O_2 -Konzentration; avD_{O_2} : Differenz der O_2 -Konzentrationen im zuffließenden arteriellen und abfließenden venösen Blut (Grote 1985).

gehenden Anstieg der $CMRO_2$ auf eine Aktivierung catecholaminerger Neurone im Gehirn zurück. Für eine Mitwirkung von Catecholaminen bei der vorübergehenden Steigerung der $CMRO_2$ spricht, daß unter hyperkapnischen Bedingungen im Gehirn der Catecholamin-Turnover generell erhöht ist (Carlsson et al. 1977). Auch läßt sich durch intravenöse Applikation von Catecholaminen ein Anstieg der $CMRO_2$ erzeugen, der durch Propanolol verhindert werden kann (MacKenzie et al. 1976, Berntman et al. 1978). Ein initialer Anstieg der $CMRO_2$ um 25% innerhalb der ersten 5 Minuten wird auch von Miller et al. (1975) bei Ratten, die ein Gemisch aus 20 Vol% CO_2 und Luft einatmen, beschrieben. Die in mäßiger Hyperkapnie erhöhte Stoffwechselrate, die sich in der erhöhten $CMRO_2$ widerspiegelt, resultiert nach Siesjö (1977) aus einer allgemeinen Aktivierung der Cortexfunktion ("Arousal"), während bei höheren, anästhetisch wirkenden CO_2 -Konzentrationen eine erniedrigte $CMRO_2$ eine herabgesetzte Cortexfunktion anzeigt.

Demgegenüber stehen Untersuchungen an Hunden (Artru und Michenfelder 1980), Rhesusaffen (Kliefoth et al. 1979) und Ratten (Kogure et al. 1975, Des Rosiers et al. 1978), die beginnend bei arteriellen pCO_2 -Werten zwischen 6,7 und 13,3 kPa einen statistisch signifikanten Abfall der $CMRO_2$ ohne vorherigen Anstieg auf übernormale Werte zeigen.

Eine Wertung der unterschiedlichen Ergebnisse wird dadurch erschwert, daß neben Speziesunterschieden das Auftreten von Flußartefakten durch den stark erhöhten cerebralen Blutfluß ($\dot{Q}$) und der gleichzeitig stark verminderten Differenz der arterio-venösen Sauerstoffkonzentration (avD_{O_2}) in Betracht zu ziehen ist (Artru und Michenfelder 1980).

3.1.4.3 Cerebraler Energiestatus

Wiederholt wurde versucht, die klinischen Symptome bzw. EEG-Veränderungen (siehe Abschnitt 3.1.2. und 3.1.3.) in Zusammenhang mit einem herabgesetzten Energiestatus des Cortexgewebes, gemessen über Veränderungen des Adenylsäuresystems, des Phosphokreatingehaltes und des zytoplasmatischen $NADH/NAD^+$ -Verhältnisses zu bringen. Betz

et al. (1969) und Schindler et al. (1973, 1976) weisen bei Katzen mit arteriellen $p\text{CO}_2$ -Werten über 26,6 kPa einen Anstieg der corticalen ATP-Konzentration nach. Ansonsten zeigt sich übereinstimmend bei verschiedenen Tierarten, daß sowohl in mäßiger Hyperkapnie (arterieller $p\text{CO}_2$ zwischen 8,0 und 13,3 kPa) (Granholm und Siesjö 1969, Messeter und Siesjö 1971 a, Siesjö et al. 1972, Folbergrová et al. 1974, Kogure et al. 1975, Rehncrona et al. 1978) als auch in hochgradiger Hyperkapnie (arterieller $p\text{CO}_2 > 17,3$ kPa) (Schlote et al. 1970, Siesjö et al. 1972, Petroff et al. 1985) die Gewebekonzentrationen an ATP, ADP und AMP und damit das ECP* im Cortex konstant bleiben. Hingegen sinkt der Phosphokreatinegehalt stark ab (Siesjö et al. 1972, Schindler et al. 1973, 1976, Petroff et al. 1985). Aufgrund der pH-Abhängigkeit des Kreatin-Kinase-Gleichgewichts, das bei pH-Werten unter 7 eine Dephosphorylierung begünstigt (Schindler et al. 1976), kann jedoch der deutliche Abfall der Phosphokreatinkonzentration nicht wie unter Normalbedingungen als frühes Anzeichen einer Energieverarmung gewertet werden (Siesjö et al. 1974, Schindler et al. 1976). Die hohe Konstanz bzw. Steigerung des ATP-Gehaltes auch in exzessiver Hyperkapnie läßt auf eine ungestörte Balance zwischen Energieproduktion und -verbrauch schließen (Siesjö 1977).

Das zytoplasmatische NADH/NAD^+ -Verhältnis, Indikator für den zytoplasmatischen Redoxstatus, ist nach Folbergrová et al. (1972 a) unverändert. Gyulai et al. (1982) hingegen finden eine erhöhte NADH-Oxidation, die sie auf folgende Mechanismen zurückführen:

* ECP (energy charge potential) des Adenin-Nucleotid-Pools:

$$\text{ECP} = \frac{\text{ATP} + 0,5\text{ADP}}{\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}}$$

Das ECP ist herabgesetzt in allen Fällen, in denen die Energieproduktion den Energieverbrauch unterschreitet (Atkinson 1968).

1. gesteigerte Sauerstoffzufuhr durch erhöhte Durchblutung bzw. verstärkte Sauerstofffreisetzung aus dem Hämoglobin (Bohr-Effekt);
2. Entkoppelung der Atmungskette in Hyperkapnie;
3. Erhöhung der geschwindigkeitsbegrenzenden niedrigen Protonenkonzentration in den Mitochondrien infolge erhöhter CO_2 -Diffusion über die Mitochondrienmembran und daraus resultierend eine verstärkte Oxidation des Cytochrom aa_3 -Komplexes und
4. verminderte Glycolyserate durch Hemmung der Phosphofructokinase (siehe Abschnitt 3.1.4.4).

Der letztgenannte Faktor dominiert zunehmend gegenüber den erstgenannten Faktoren bei Inhalation von CO_2 -Konzentrationen über 15 Vol% (Gyulai et al. 1982).

3.1.4.4 Zellulärer Stoffwechsel und pH-Regulation

Ein Zusammenhang zwischen intrazellulären Stoffwechselveränderungen und der pH-Regulation der Gehirnzellen unter hyperkapnischen Bedingungen ergibt sich aus folgenden Beobachtungen (O_2 -Gehalt im Gesamtgasvolumen mindestens 20 Vol%, Dauer der CO_2 -Inhalation maximal 60 Minuten):

In Hyperkapnie sinkt die Glucose-Utilisationsrate beim Menschen (Cohen et al. 1964) und bei Ratten (Kogure et al. 1975, Miller et al. 1975, Des Rosiers et al. 1978) auf Werte zwischen 50 und 75 % des normokapnischen Ausgangswertes ab. Gleichzeitig findet man im Cortexgewebe eine erhöhte Glucose- und Glucose-6-Phosphat-Konzentration (Folbergrová et al. 1972 b, 1974, Miller et al. 1975, Schindler et al. 1976) mit einer Verminderung der glykolytischen Metaboliten distal des Phosphofructokinase-Schrittes wie Fructose-1,6-Diphosphat, Lactat und Pyruvat (Granholm und Siesjö 1969, Kazemi et al. 1969, Messeter und Siesjö 1971 a, Folbergrová et al. 1972 a, Schindler et al. 1973, Folbergrová et al. 1974, Kogure et al. 1975, Schindler et al. 1976). Darüber hinaus sinkt die Konzentration mehrerer Citratzyklus-Intermediärprodukte wie Citrat, 2-Oxoglutarat und Malat (Folbergrová et al. 1972 b, 1974

Schindler et al. 1976); einer Abnahme der Aspartat- und Glutamatkonzentration steht ein Anstieg der Glutamin- und Ammoniumkonzentration gegenüber (Messeter und Siesjö 1971 a, Folbergrová et al. 1972 b, van Leuven und Weyne 1972, Weyne et al. 1973, Kazemi et al. 1973, Folbergrová et al 1974).

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die in vitro nachgewiesene pH-abhängige Aktivierung bzw. Hemmung der Phosphofructokinase (Lowry und Passonneau 1966) auch in vivo Ursache einer in respiratorischer Acidose herabgesetzten Glykolyserate ist (Siesjö et al. 1972, Schindler et al. 1973, Siesjö et al. 1974, Miller et al. 1975, Schindler et al. 1976). Um die gestörte Verwertung exogener Glucose zu kompensieren, werden ein Teil der Kohlenhydratstoffwechsel-Intermediärprodukte oxidiert und laufend Substrate aus dem Aminosäurenpool über Transaminierung bzw. Desaminierung verfügbar gemacht (Folbergrová et al. 1975, Miller et al. 1975, Siesjö 1977). Der oxidative Abbau dieser endogenen Substrate erklärt sowohl das Auftreten einer unveränderten Sauerstoffutilisationsrate bei verminderter Glucose-Utilisationsrate (Cohen et al. 1964) als auch die Aufrechterhaltung konstanter ATP-Konzentrationen (siehe Abschnitt 3.1.4.3). Daß das Hauptsubstrat des oxidativen Stoffwechsels in Hyperkapnie fixe Säuren sind, zeigt sich nicht nur am direkt meßbaren Konzentrationsabfall (siehe oben), sondern auch am Verhalten des intrazellulären Puffersystems. Dieses setzt sich aus wenigstens drei Komponenten zusammen (Messeter und Siesjö 1971 b):

- physikochemische Pufferung
- Verbrauch bzw. Produktion fixer Säuren
- transmembranöser H^+ - und HCO_3^- -Fluß (hauptsächlich in chronischer Hyperkapnie von Bedeutung; Lamm et al. 1982)

Die zeitabhängige pH-Regulationsfähigkeit der Gehirnzellen* in akuter Hyperkapnie beruht bei arteriellen $p\text{CO}_2$ -Werten über 13,3 kPa hauptsächlich auf der physikochemischen Pufferung, während bei arteriellen $p\text{CO}_2$ -Werten unter 13,3 kPa die pH-Regulation wesentlich besser ist als aufgrund der physikochemischen Pufferkapazität allein zu erwarten wäre (Siesjö et al. 1974). Diese zusätzliche Pufferkapazität läßt sich auf einen Verbrauch fixer Säuren zurückführen, deren Oxidation zu CO_2 und Wasser dem Zellstoffwechsel neben den Anionen eine entsprechende Menge an Protonen entzieht und damit die Pufferbasenkonzentration um den äquivalenten Betrag erhöht (Siesjö et al. 1972, 1974). So findet sich bei Kaninchen in akuter Hyperkapnie (arterieller $p\text{CO}_2$ bis zu 18,6 kPa) eine im Vergleich zum arteriellen Blut (30 %) mehr als doppelt so effektive (62 %) in vivo-Regulation des cerebralen Intrazellulärtraumes (Petroff et al. 1985), obwohl die in vitro-Pufferkapazität ($\frac{\Delta \log p\text{CO}_2}{\Delta \text{pH}}$) für Gehirngewebehomogenisate (Anteil des Extrazellulärtraumes: 15 Vol%) mit einem Wert von 1,6 (Siesjö und Messeter 1971) die des Gesamtblutes (1,48; Lahiri 1975) nur gering übersteigt. Bei Inhalation hoher CO_2 -Konzentrationen (40 Vol% CO_2 , arterieller $p\text{CO}_2 > 33,3$ kPa) tritt zwar trotz zellulären Puffersystems ein Abfall des intrazellulären pH-Wertes von 7,04 (Kontrollwert) auf 6,68 ($\Delta \text{pH} = 0,36$) auf, jedoch beträgt unter gleichen Bedingungen im Vergleich dazu der pH-Abfall im Liquor 0,61 (Siesjö et al. 1972).

* Als Effizienzmaß für die Regulation des intrazellulären pH in Hyperkapnie gilt die prozentuale pH_i -Regulation (Siesjö 1971):

$$100 \frac{\log [\text{HCO}_3^-]'' - \log [\text{HCO}_3^-]'}{\log p\text{CO}_2'' - \log p\text{CO}_2'}$$

'' : hyperkapnische Bedingungen
 ' : normokapnische Bedingungen

0% : keine pH-regulierenden Mechanismen vorhanden

100% : pH kehrt auf Normwert zurück trotz $p\text{CO}_2$ -Veränderung

35% : Effizienz der pH-Regulation über physikochemische Pufferung durch die cerebrale Intrazellulärflüssigkeit (in vitro-Titration von Gehirnhomogenisaten) (Siesjö und Messeter 1971)

50-60% : in vivo gemessene prozentuale pH-Regulation in akuter Hyperkapnie (Siesjö et al. 1972)

Veränderungen des Aminosäurenstoffwechsels, insbesondere der Abfall der Glutaminsäure - und (indirekt) der Anstieg der Glutaminkonzentration (siehe oben) - spielen möglicherweise eine Rolle für die herabgesetzte Gehirnaktivität in Hyperkapnie (Weyne et al. 1976). Bezogen auf den gesamten Glutaminsäure-Pool stellt dabei die an den Synapsen freigesetzte exogene Glutaminsäure als exzitatorischer Neurotransmitter die physiologisch wichtige Fraktion dar (Curtis und Johnston 1974). Das als Entgiftungsprodukt aufzufassende, vermehrt gebildete Glutamin (Weyne et al. 1976) hingegen besitzt selbst keine Neurotransmitteraktivität (Hertz 1979). Es tritt jedoch leicht in den Extrazellulärraum über, wird von Nervenendigungen aufgenommen und dort in Hyperkapnie verstärkt über Glutamat in γ -Aminobuttersäure (GABA) umgewandelt (Hoop et al. 1985). Diese führt als Überträgerstoff der präsynaptischen Hemmung (Jurna 1983) zu einer Herabsetzung der Gehirnerregbarkeit (Woodbury und Vernadakis 1958).

Die unter CO_2 -Anästhesie verminderte RNA-Synthese (Wasterlain 1970) spielt möglicherweise eine Rolle für die bei Ratten beobachtete Ausbildung einer retrograden Amnesie nach CO_2 -Narkose (Leukel und Quinton 1964, Taber und Banuazizi 1966).

3.1.5 Ausbreitung und Säurewirkung des Kohlendioxids im ZNS unter Berücksichtigung eines möglichen inerten Gaseffektes

Aufgrund seines hohen Penetrationsvermögens überwindet molekulares CO_2 im Unterschied zu seinem Hydratationsprodukt und dessen Dissoziationsprodukten sowie im Unterschied zu fixen Säuren alle Membranbarrieren und kann im dahinterliegenden Kompartiment nach Hydratisierung und Dissoziation seine Säurewirkung entfalten (Jacobs 1920, Monnier 1962). So weist auch die Blut-Hirn-Schranke für CO_2 aufgrund seiner hohen Löslichkeit in den Lipidplasmamembranen der Endothelzellen einen im Vergleich zu Wasser um den Faktor 20 höheren Permeabilitätskoeffizienten auf (Friis et al. 1980). Dagegen ist die Blut-Hirn-Schranke für die meisten hydrophilen Substanzen einschließlich HCO_3^- und H^+ praktisch impermeabel (Rapoport und Thompson 1974).

Ist CO_2 einmal in das betreffende Kompartiment (Zelle, Liquorräume, cerebrales Interstitium) gelangt, entscheidet dessen Pufferkapazität über den Grad der Acidose und damit - im Fall der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) - nach Eisele et al. (1963) über den Grad der narkotischen Wirkung.

Der im Vergleich zum arteriellen Blut geringen in vitro-Pufferkapazität der CSF, die auf dem Fehlen des komplexen Puffersystems aus Hämoglobin und Plasmaproteinen beruht (Swanson und Rosengren 1962) steht eine hohe in vivo-Pufferkapazität gegenüber, die bewirkt, daß der pH-Wert der CSF in akuter hyperkapnischer Acidose über dem des arteriellen Blutes bleibt (Swanson und Rosengren 1962, Roncoroni et al. 1970, Messeter und Siesjö 1971 c). Für diese pH-Kompensation ist die von der Carbonat-Dehydratase abhängige vermehrte Bildung von HCO_3^- in Gliazellen und Plexusepithelien verantwortlich (Kazemi und Choma 1977); während das HCO_3^- gegen ein Konzentrationsgefälle aktiv in Interzellular- und Liquorräume sezerniert wird (Arieff 1985), wird eine äquivalente Menge an H^+ im Austausch gegen Na^+ unter Energieverbrauch in die Blutbahn abgegeben (Kazemi und Choma 1977). Senkt man durch Hyperventilation den initialen HCO_3^- -Gehalt und damit die Pufferkapazität der CSF, so tritt bei unveränderter CSF-pH-Schwelle die Narkose bei einem im Vergleich zum Kontrollwert um ca. 120 mm Hg [15,6 kPa] niedrigeren CSF- pCO_2 ein (Eisele et al. 1963).

Versuche an Hunden ergaben, daß eine tiefe Narkose am besten mit einem CSF-pH zwischen 6,97 und 6,87 korreliert (Eisele et al. 1963) bzw. bei Affen mit einem Cortex-pH zwischen 6,6 und 6,9 an der Pia-Oberfläche und einem pH zwischen 6,3 und 6,6 in tieferen Cortex-schichten (Meyer et al. 1961). Abweichend davon finden Roncoroni et al. (1970) keine Beziehung zwischen acidotischen Veränderungen der CSF und neurologischen Funktionsstörungen.

Neben Säure-Basen-Verschiebungen könnte die im hyperkapnischen Koma auftretende Schädigung der Blut-Liquor-Schranke, die zu einer signifikanten Erhöhung der CSF- K^+ -Konzentration führt (Schindler et al. 1976, Bondoli et al. 1981) eine wesentliche Rolle für die narkoti-

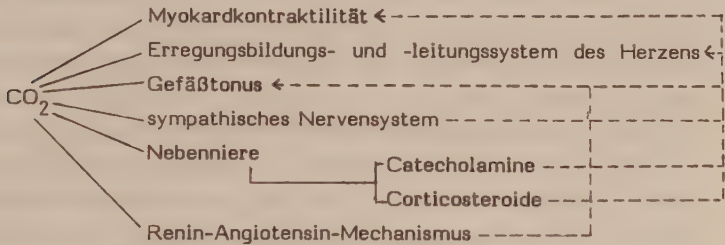
sche Wirkung spielen, da unter physiologischen Bedingungen die CSF- K^+ -Konzentration die normalen Zellmembranpotentiale im Gehirn aufrechterhält (Pappenheimer und Haisey 1963).

Während ein durch eine CO_2 -Erhöhung hervorgerufener Abfall des arteriellen pH-Wertes zu einem passiven Nachfolgen des Cortex-pH führt (Dusser de Barenne et al. 1937), wird dies bei intravenös applizierten fixen Säuren und Laugen durch die Blut-Hirn-Schranke verhindert (Marshall und Nims 1940, Swanson et al. 1958). Dementsprechend ist auch die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit durch den fallenden pH bei intravenöser HCl-Verabreichung weitaus geringer als bei einem entsprechenden durch CO_2 -Inhalation erzielten pH-Wert-Abfall (Poulsen 1952 a). Wenn dennoch die Induktion einer metabolischen Alkalose bei ateminsuffizienten Patienten (Akkumulation von endogenem CO_2) den Bewußtseinsverlust unter Sauerstofftherapie verhindern kann (Scribner et al. 1957) und eine metabolische Acidose prädisponierend für die CO_2 -Narkose wirkt (Meyer et al. 1961), liegt dies möglicherweise an einer hyperkapniebedingten Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke (siehe Abschnitt 4.1.1).

Der Nachweis eines inerten Gaseffektes von Kohlendioxid wird durch den mit einer CO_2 -Erhöhung immer einhergehenden pH-Abfall des Blutes und des Gewebes erschwert. Für eine acidose-unabhängige CO_2 -Wirkung sind möglicherweise die Hydrat-Kristall-Bildung von CO_2 (Sillans und Biston 1979) sowie die hohe Lipophilität (Monnier 1962) von Bedeutung. Was letztere anbelangt, ist die anästhetische Potenz des Kohlendioxids jedoch wesentlich höher als aufgrund eines Vergleiches seiner Fettlöslichkeit mit der von N_2O zu erwarten wäre (McAleany et al. 1961). Aus experimenteller Sicht spricht gegen einen inerten Gaseffekt des Kohlendioxids, daß Variationen des CO_2 -Partialdruckes im Cortex (Meyer et al. 1961) bzw. in der CSF (Eisele et al. 1963) bei konstantem pH keine Auswirkung auf die Narkosetiefe besitzen, und, daß eine durch elektrische Stimulation hervorgerufene erhöhte lokale Gewebeacidität des Cortex' ähnliche EEG-Veränderungen wie eine CO_2 -Inhalation hervorruft (Dusser de Barenne et al. 1937).

3.2. Herz-Kreislauf-System

Variationen des CO_2 -Partialdruckes im Blut bzw. damit einhergehende Veränderungen des pH-Wertes üben einen direkten Effekt auf das Myokard und die glatte Muskulatur peripherer Gefäße (einschließlich Koronargefäße) aus. Darüber hinaus führen sie zu einer sympathoadrenergen Stimulation, welche wiederum ihrerseits Herzfunktion und Gefäßtonus modifiziert (siehe folgendes Schema).



Schematische Darstellung der direkten (—) und indirekten Wirkungen (---) des CO_2 auf das kardiovaskuläre System (in Anlehnung an Foëx 1978).

3.2.1 Myokardkontraktilität und Gefäßmuskulatur

Werden isolierte Herzen von Säugetieren mit hyperkapnischen Nährmedien perfundiert, so führt dies zu einer Dilatation und Herabsetzung der Kontraktionskraft (Price 1960). Versuche an Papillarmuskelpräparationen zeigen, daß CO_2 einen direkten negativ inotropen Effekt auf das Myokard (Verminderung der isotonischen und isometrischen Kontraktionskraft) ausübt (Cingolani et al. 1970, Johannsson und Nilsson 1975).

Dauert die Hyperkapnie länger als einige Minuten an, so wird die initiale Phase der Depression überwunden und eine partielle Erholung der Kontraktilität tritt ein (Foëx und Fordham 1972). Dieser biphasische Verlauf in der Myokardkontraktilität bei fortgesetzter Hyperkapnie bleibt auch nach Reserpin- und Propanololvorbehandlung erhalten und erweist sich

damit als Catecholamin-unabhängiger Prozeß (Mattiuzzi und Cingolani 1977). Als Ursache der Teilerholung werden eine acidosebedingte Aktivierung intrazellulärer Ca^{2+} -Speicher (Mattiuzzi und Cingolani 1977, Gesser und Jorgensen 1982) sowie die hohe in vivo-Pufferkapazität des Herzmuskels (Bettice et al. 1976, Hansen und Gesser 1980) diskutiert. Letztere beruht auf einer aktiven Ausschleußung von H^+ -Ionen und/oder Einschleußung von HCO_3^- -Ionen (Strome et al. 1976).

Die isolierte Gefäßwandmuskulatur erschlafft unter CO_2 -Einwirkung (Price 1960). Obwohl auch ein starker Abfall des extrazellulären pH-Wertes (Zugabe fixer Säuren ins Nährmedium) eine Relaxierung hervorruft (Alexander und Liu 1976), scheint die Erhöhung des CO_2 -Partialdruckes der entscheidende Faktor zu sein (Lockett 1967, Kontos et al. 1968). Zusammen mit der hohen Diffusibilität des CO_2 weist dies auf eine Vermittlung über intrazelluläre Mechanismen hin. Nach Wei et al. (1974) beruht der vasodilatatorische Effekt der hyperkapnischen Acidose auf der kompetitiven Verdrängung von Ca^{2+} -Ionen durch H^+ -Ionen an intrazellulären Bindungsstellen wie Sarkolemm, sarkoplasmatischem Retikulum bzw. kontraktilen Proteinen. Folgerichtig verhindert die Induktion einer Hypercalcämie die Vasodilatation peripherer Gefäße (Wei et al. 1974). Auch läßt sich auf diese Weise der initiale, negativ inotrope Effekt des CO_2 auf das Myokard unterdrücken (Mattiuzzi und Cingolani 1977).

3.2.2 Sympathisches Nervensystem und humorale Faktoren

Bereits der physiologische CO_2 -Partialdruck trägt durch Stimulation supraspinaler Zentren zum neurogenen vaskulären Ruhetonus bei (Liroy et al. 1978). Dieser zentral exzitatorische Effekt tritt auch in Abwesenheit rhythmischer respiratorischer Aktivität auf (Trzebski und Kubin 1981). Erhöht sich der CO_2 -Partialdruck über den physiologischen Bereich hinaus, führt die Erregung pressorischer Areale in den medullären und rhombencephalischen Kreislaufzentren zu einer sympathischen Herz-Kreislauf-Reaktion (Foëx und Ryder 1979). Diese ist gekennzeichnet durch einen Anstieg der Herzfrequenz, eine Zunahme der Kontraktionskraft und -geschwindigkeit des Myokards, eine Erhöhung des Tonus der Widerstands- und Kapazitätsgefäße sowie durch eine Freisetzung von Hormonen aus dem Nebennierenmark (Witzleb 1985).

Der zentrale Ursprung der sympathischen Hyperaktivität zeigt sich direkt an der Zunahme der Impulsfrequenz sympathischer präganglionärer Neurone im Halsmark (Hanna et al. 1981) sowie an der Unterdrückung des Blutdruckanstieges in Hyperkapnie nach Ganglienblockade mit Hexamethonium (Cession-Fossion und Lecomte 1979). Periphere Befunde sind eine erhöhte Impulsfrequenz sympathischer postganglionärer Neurone (Bower 1975) und eine Beseitigung der systemischen Hypertension durch Blockade der peripheren α -Adrenozeptoren mit Phentolamin (Stepanek 1975, Cession-Fossion und Lecomte 1979).

Als Folge der zentralen Stimulation erhöht sich in Hyperkapnie der Plasma-Catecholamin-Spiegel (Nahas et al. 1960, Sechzer et al. 1960, Morris und Millar 1962, Cession-Fossion und Lecomte 1979, Forslid 1987 b). Das Adrenalin stammt dabei ausschließlich aus dem Nebennierenmark und kann aus diesem bei pH-Werten unter 6,8 direkt freigesetzt werden. Das Hauptreservoir für das in Hyperkapnie vermehrt ins Blut abgegebene Nor-Adrenalin bildet dagegen das Splanchnicusgebiet (Morris und Millar 1962).

Neben der Ausschüttung von Nebennierenmarkhormonen findet in Hyperkapnie auch eine gesteigerte Glucocorticoidsekretion statt (Sechzer et al. 1960, Mittelman et al. 1962).

Der Organismus verhält sich somit in respiratorischer Acidose wie im initialen Stadium einer Streßsituation ("Notfallreaktion").

Parallel zur Erhöhung des Catecholamin-Spiegels in Hyperkapnie nimmt die Reaktionsfähigkeit der glatten Muskulatur auf adrenerge Stimuli ab. Versuche an der denervierten Nickhaut von Katzen belegen die Hemmung einer Adrenalin-induzierten Muskelkontraktion bei einer CO_2 -Konzentration zwischen 3 und 15 Vol% (Tenney 1956). Die physiologische Bedeutung des Sensitivitätsabfalles glatter Muskulatur gegenüber Nor-Adrenalin in Gegenwart erhöhter CO_2 - bzw. H^+ -Konzentrationen dürfte darin liegen, daß die resultierende Dilatation vor allem kleiner Arterien den Abtransport der Produkte eines erhöhten Gewebestoffwechsels erleichtert (Wiegman et al. 1979). In Analogie hierzu erhöht sich unter hyperkapnischen Bedingungen auch die für die Induktion von Spon-tankontraktionen der quergestreiften Herzmuskulatur erforderliche

Nor-Adrenalin-Dosis (de Castuma et al. 1977). Die respiratorische Acidose schützt somit das Herz-Kreislauf-System vor der vollen Wirkung der von ihr selbst hervorgerufenen Catecholaminämie.

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Mechanismus in Hyperkapnie (siehe auch Abschnitt 3.4) stellt angesichts der reduzierten Gefäßreaktivität auf adrenerge Stimuli einen wichtigen homöostatischen Mechanismus dar. Das Angiotensin II trägt dabei über eine starke direkte Vasokonstriktion an Arterien vor allem in einem späteren Hyperkapniestadium zur Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdruckes bei (Staszewska-Barczak 1978).

3.2.3 Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens

Die Wirkungen des CO_2 auf das Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens sind überwiegend toxikologischer Art, werden aber der Vollständigkeit halber an dieser Stelle behandelt.

Versuche zur CO_2 -Schlachttierbetäubung an Schafen zeigen, daß die initiale Tachykardie (sympathoadrenale Stimulation) innerhalb kurzer Zeit (2 bis 3 Minuten) einer Bradykardie weicht (Mullenax und Dougherty 1963, Leach und Warrington 1976). Diese tritt bei Ratten bereits ab einer CO_2 -Konzentration von 3 Vol% (Lagneaux und Remacle 1981) bzw. 15 Vol% (Petty und Sulkowski 1971 b) ein. Eisele et al. (1967) und Stinson und Mattsson (1970) bringen das Eintreten einer ausgeprägten Bradykardie in zeitlichen Zusammenhang mit dem Einsetzen der narkotischen Wirkung des CO_2 .

Ähnlich wie bei der Kontraktionskraft wird auch in Bezug auf die Herzschlagfrequenz ein Erholungsphänomen beobachtet. So steigt die Frequenz bei Exposition von Schweinen in 68 Vol% CO_2 (Restgas O_2) nach einem maximalen Abfall auf 89 Schläge pro Minute in der 2. Minute (Kontrollwert: 160 Schläge pro Minute), in der 3. Minute auf 139 und in der 5. Minute sogar auf 184 Schläge pro Minute an (Mullenax und Dougherty 1963). Ähnlich ist der Verlauf bei Betäubungsversuchen an Schafen mit 62 Vol% CO_2 in Luft (Leach und Warrington 1976). Stinson und Mattsson (1970) zeigen bei Rhesusaffen, daß bei einer schrittweisen

Erhöhung (um 7,5, 15 oder 30 Vol% pro Stunde) der CO_2 -Konzentration in der Inspirationsluft (O_2 -Gehalt im Gesamtgasvolumen 20 bis 21 Vol%) bis zu einer CO_2 -Konzentration von 10 Vol% die Herzschlagfrequenz ansteigt, dann bis zu einer Konzentration von 35 bis 40 Vol% rapide abfällt und schließlich ab 40 Vol% CO_2 (bis 60 Vol% CO_2) wieder leicht zunimmt.

Als Ursache der hyperkapnischen Bradykardie werden ein direkter depressiver Effekt des CO_2 auf das Myokard (Lagneaux und Remacle 1981) und/oder der Abfall der Körpertemperatur (Stinson und Mattsson 1970) diskutiert. Inwieweit ein erhöhter Vagotonus infolge acidosebedingter Hemmung der Acetylcholinesterase (Tenney 1960) eine Rolle spielt, ist offen. Während bei Versuchen an Ratten mit 15 Vol% CO_2 (Lagneaux und Remacle 1981) und Hunden mit 30 Vol% CO_2 (Nahas und Cavert 1957) die Bradykardie nach Vagotomie unverändert persistiert, steigt beim Rhesusaffen in ca. 34 Vol% CO_2 nach Verabreichung von Atropinsulfat die Herzschlagfrequenz um fast das Doppelte an (Stinson und Mattsson 1971).

Kardiale Rhythmusstörungen verschiedenster Art treten während der CO_2 -Exposition, vor allem aber auch im Anschluß daran, auf. Knebel (1974) registriert während einer 60-minütigen Exposition in 75 bis 80 Vol% CO_2 und 25 bis 20 Vol% O_2 bei Katzen unter isoelektrischem EEG folgende Abweichungen: atrio-ventrikuläre Dissoziationen, Aufspaltung des QRS-Komplexes, ventrikuläre Extrasystolen sowie Hebung der ST-Strecke. Interessanterweise bilden sich die meisten EKG-Veränderungen nach ungefähr der Hälfte der Expositionsdauer zurück. Atriale Fibrillationen, atrio-ventrikuläre Blocks, Sinus-Stillstand, Polaritätsumkehr des QRS-Komplexes, ventrikuläre Fibrillationen, ektopische ventrikuläre Komplexe, Depression des ST-Segmentes sowie eine ventrikuläre Asystolie beobachten Leach und Warrington (1976) bei der Exposition von Schafen über eine Dauer von 2 Minuten in 62 Vol% CO_2 (Restgas Luft). Mullenax und Dougherty (1964) verzeichnen hingegen bei der gleichen Spezies, einer Versuchsdauer von 10 Minuten und 68 Vol% CO_2 in O_2 oder Luft deutliche Arrhythmien, jedoch keine Fibrillationen oder Herzversagen. Eine Untersuchung an Ratten zeigt, daß ventrikuläre

Arrhythmien grösstenteils erst bei CO_2 -Konzentrationen von über 40 Vol% (O_2 -Gehalt im Gesamtgasvolumen 22 Vol%) auftreten und daß bei 70 Vol% CO_2 die Hälfte der Tiere von einer Rhythmusstörung betroffen ist. Das Eintreten einer paroxysmalen Tachykardie führt dabei stets zum Tod (Petty und Sulkowski 1971 b).

Arrhythmien unter hyperkapnischen Bedingungen sind weiterhin beschrieben beim Menschen (MacDonald und Simonson 1954), beim Affen (Stinson und Mattsson 1971), beim Schwein (Jukhnowski 1960, Dodman 1977) und bei der Katze (Klemm 1964).

In der postexpositionellen Phase zeigen sich häufig wesentlich stärkere EKG-Alterationen als während der Expositionsphase. So verzeichnet Knebel (1974) nach der Beendigung der CO_2 -Exposition unter reiner O_2 -Atmung eine Verbreiterung des Kammerkomplexes bis hin zum Rechtsschenkelblock sowie eine frequente Kammerautomatie mit Verlust der P-Zacke. Bei Entfernung von Ratten aus einer Atmosphäre mit 50 Vol% CO_2 (O_2 -Gehalt 22 Vol% im Gesamtgasvolumen) treten 10 bis 55 Sekunden nach Beendigung der 20-minütigen Exposition bei 78 % der Tiere Arrhythmien auf, die innerhalb von 2 Minuten verschwinden (Petty und Sulkowski 1971 b). Hunde, die während der Exposition nur mäßige Rhythmusstörungen zeigen, können in der Postexpositionsphase infolge spontan auftretender ventrikulärer Arrhythmien sterben (Brown und Millar 1952).

Neben einer Hypoxie nennen Petty und Sulkowski (1971 b) als Ursachen für die hohe Inzidenz von Arrhythmien im Zusammenhang mit der CO_2 -Einwirkung den erhöhten Catecholamin-Spiegel, Plasma-Elektrolyt-Veränderungen sowie einen direkten Effekt des CO_2 auf die Zellen des Erregungsbildungs- und -leitungssystems. Einen Anhaltspunkt für letzteres bilden Untersuchungen von Coraboeuf et al. (1980) an Purkinje-Fasern, die in einem mit CO_2 angesäuerten Medium einen verlangsamten spontanen Rhythmus sowie Repolarisationsstörungen zeigen. Von wesentlicher Bedeutung dürfte der in Hyperkapnie erhöhte K^+ -Plasma-Spiegel sein. Dieser erreicht mit 8,32 mEq pro Liter (Katzen; MacKay 1947) bzw. mit 7,16 mEq pro Liter (Ratten; Petty und Sulkowski 1971 b) innerhalb von 4 bis 5 Minuten nach Expositionsbeginn ein

Maximum. Hassan et al. (1979) ermitteln einen Anstieg der Serum- K^+ -Konzentration von 0,39 mmol pro Liter je Anstieg des arteriellen CO_2 -Partialdruckes um 1 Einheit (in kPa). Die K^+ -Ionen stammen größtenteils aus der Leber und werden aus dieser unter Catecholamineinwirkung verstärkt freigesetzt. So unterbleibt bei adrenektomierten und eviszerierten Tieren ein Anstieg des Plasma- K^+ -Spiegels in Hyperkapnie (MacKay 1947).

3.2.4 Hämodynamik und regionaler Blutfluß

Veränderungen der Hämodynamik und des regionalen Blutflusses in Hyperkapnie sind das Ergebnis der direkten CO_2 -Wirkung auf Herz und Gefäße (siehe Abschnitt 3.2.1) und der zentral vermittelten sympathoadrenergen Stimulation (siehe Abschnitt 3.2.2).

Unter Einwirkung mäßiger CO_2 -Konzentrationen bzw. in der Anfangsphase der Einwirkung hoher CO_2 -Konzentrationen steigen der arterielle Blutdruck (Leake und Waters 1928, Dripps und Comroe 1947, Sechzer et al. 1960, Mullenax und Dougherty 1964, Rasmussen et al. 1978, Forslid et al. 1986) sowie das Schlagvolumen an (Cullen et al. 1969, Cullen und Eger 1974). Letzteres führt zusammen mit der initialen Tachykardie zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens (Dripps und Comroe 1947, Price 1960, Norman und Atkinson 1970, Rasmussen et al. 1978). So läßt beispielsweise bereits ein Atemzug eines Gemisches aus 35 Vol% CO_2 und 65 Vol% O_2 beim Menschen den systolischen Blutdruck um 5 % und das Schlagvolumen um 25 % ansteigen (Griez und van den Hout 1983).

Jedoch ist der Anstieg des arteriellen Blutdruckes deutlich geringer als es aufgrund des erhöhten Schlagvolumens zu erwarten wäre (Price 1960). Verantwortlich hierfür ist der Abfall des peripheren Gesamtwiderstandes (Price 1960, Cullen et al. 1969, Semb et al. 1984). Kann die Verminderung des peripheren Widerstandes bei fortgesetzter CO_2 -Einwirkung nicht mehr durch ein erhöhtes Schlagvolumen (beginnende Herzdepression) kompensiert werden (Lagneaux und Remacle 1981), so tritt ein Abfall des Blutdruckes ein (Leake und Waters 1928, Mullenax und Dougherty 1964, Forslid et al. 1986). Nach Untersuchungen von Bücherl (1960) beginnt der arterielle Blutdruck bzw. das Herzminuten-

volumen erst bei einem CO_2 -Partialdruck von ca. 53 kPa respektive 67 kPa zu sinken. Ab ca. 80 kPa treten schließlich eindeutig toxische Wirkungen in Form einer verminderten Blutdruckamplitude und einer drastischen Reduktion des Herzminutenvolumens auf. Das Herz-Kreislauf-System verfügt damit über ein im Vergleich zum Zentralnervensystem wesentlich höheres Kompensationsvermögen gegenüber hohen CO_2 -Konzentrationen.

Nach Beendigung der CO_2 -Exposition wird häufig eine ausgeprägte Hypotension beobachtet (Dripps und Comroe 1947, Sechzer et al. 1960). Ursache könnte der abrupte Wegfall der intensiven Stimulation des sympathischen Nervensystems in Verbindung mit einem "Auswasch-Effekt" (Eliminierung des CO_2 aus dem gut durchbluteten Zentralnervensystem bei noch erhaltener direkter kardiovaskulärer Depression) sein (Price 1960).

Infolge einer ausgeprägten Vasodilatation nimmt in Hyperkapnie der cerebrale Blutfluß (CBF) stark zu, wobei insbesondere die graue Substanz betroffen ist (Semb et al. 1984). Kety und Schmidt (1948) beobachten beim Menschen bei Inhalation von 7 Vol% CO_2 einen Anstieg des CBF um 100 % gegenüber normokapnischen Bedingungen. Ein analoges Ergebnis erzielen Kliefoth et al. (1979) bei Rhesusaffen. Berntman et al. (1979) finden bei einem arteriellen CO_2 -Partialdruck von 10,6 kPa einen um den Faktor 6, bei 39,9 kPa jedoch nur noch einen um den Faktor 3 erhöhten CBF. In Übereinstimmung mit diesem Befund ergibt die graphische Darstellung der Gehirndurchblutung in Abhängigkeit vom arteriellen CO_2 -Partialdruck (untersuchter Bereich 0,7 bis 55,6 kPa) eine S-förmige Kurve mit asymptotischer Annäherung an Grenzwerte bei einem arteriellen CO_2 -Partialdruck von ca. 20 kPa bzw. 2,5 kPa (Reivich 1964).

Die zum Anstieg des CBF führende Vasodilatation ist nicht neurogenen Ursprungs, sondern resultiert aus der Veränderung der H^+ -Konzentration im Perivaskulärraum und der pH-Wert-Änderung in den glatten Muskelzellen der Gefäßwände (Betz 1972). Wichtig in diesem Zusammenhang ist die selektive CO_2 -Sensitivität von Gehirngefäßen, die beispielsweise die von Femoralgefäßen um den Faktor 100 übersteigt (D'Alecy et al. 1979). Ob Prostaglandine an der hyperkapnischen Vasodilatation beteiligt sind, wird diskutiert (McCalden et al. 1984).

Ähnlich wie die Gehirngefäße zeichnen sich auch die Koronargefäße durch eine hohe CO_2 -Sensitivität aus, so daß der Anstieg des koronaren Blutflusses (Foëx 1978, Prys-Roberts 1980) und damit auch des myokardialen Blutflusses (Semb et al. 1984, Wexels et al. 1985) in Hyperkapnie größer ist als die systemischen hämodynamischen Veränderungen erwarten lassen. So steigt beispielsweise der koronare Blutfluß bei einem arteriellen CO_2 -Partialdruck von 9,7 kPa um 50 % an, während das Herzminutenvolumen nur um 9 % zunimmt (Foëx und Ryder 1979). Die myokardiale Überperfusion geht mit einer verminderten O_2 -Extraktion einher (Wexels et al. 1985).

Der mesenteriale Blutfluß ist bei inspirierten CO_2 -Konzentrationen von weniger als 8 Vol% reduziert, bei CO_2 -Konzentrationen von über 8 Vol% dagegen erhöht (Brickner et al. 1956, Semb et al. 1984). Der Portalvenenblutfluß steigt bereits bei 6 Vol% CO_2 deutlich an (Dulton et al. 1976).

In der Lunge wird eine Zunahme des Blutflusses beobachtet (Prys-Roberts 1980, Semb et al. 1984). Gleichzeitig steigt durch eine pH-abhängige Vasokonstriktion insbesondere der prä- und postkapillaren Gefäße der Widerstand im Lungenkreislauf und damit auch der mittlere Druck in der Pulmonalarterie an (Prys-Roberts 1980). Die hämodynamischen Veränderungen im Lungenkreislauf dürften die Entstehung eines Lungenödems begünstigen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Durchblutung der Haut ist in Hyperkapnie erhöht, die der Skelettmuskulatur vermindert (Foëx 1978). Auf die Abnahme der Nierendurchblutung unter CO_2 -Einwirkung (Semb et al. 1984) wird näher in Abschnitt 3.4 eingegangen.

3.3 Atmung

3.3.1 Zentrale Atmungsregulation

Neben einer mechanisch-reflektorischen Kontrolle der Atmung erfolgt die chemische Kontrolle über einen Regelkreis, in dem durch die Lungenventilation die drei Regelgrößen arterieller CO_2 - und O_2 -Partialdruck sowie arterielle H^+ -Konzentration konstant gehalten werden. Der über-

wiegende Teil des CO_2 -bzw. pH-Einflusses auf die Atmung entsteht dabei durch Einwirkung von CO_2 bzw. H^+ -Ionen auf chemosensible Strukturen im Hirnstamm (Ventralfläche der Medulla oblongata). Eine CO_2 -bedingte Abnahme des arteriellen pH-Wertes hat hierbei einen wesentlich größeren Atmungseffekt als die gleiche durch nichtflüchtige Säuren hervorgerufene Senkung des arteriellen pH-Wertes. Da für den zentral ausgelösten Atmungsantrieb die H^+ -Konzentration in der Extrazellulärflüssigkeit des Hirnstammes entscheidend ist, dürften die graduellen Unterschiede zwischen den Ventilationseffekten, die durch Änderungen des arteriellen CO_2 -Partialdruckes und des arteriellen pH-Wertes (durch fixe Säuren) erzielt werden können, die Folge der unterschiedlichen Transportwiderstände für CO_2 und H^+ -Ionen sein (Thews 1985).

3.3.2 Ventilationsgröße

Eine mäßige Erhöhung des arteriellen CO_2 -Partialdruckes führt zu einer Steigerung des Atemminutenvolumens (AMV) durch Zunahme des Atemzugvolumens (AZV) bzw. der Atemfrequenz. Beim Menschen zeigt die sogenannte CO_2 -Antwortkurve (AMV als Funktion des arteriellen CO_2 -Partialdruckes) eine Zunahme der Ventilationsgröße bis zu einem arteriellen CO_2 -Partialdruck von ca. 9,3 kPa, darüber nimmt sie infolge der lähmenden Wirkung des CO_2 auf das Atemzentrum ab, was letztlich zur Asphyxie führt (Thews 1985). Ausgehend von einem physiologischen AMV von ca. 7 Litern (Thews 1985) findet sich bei gesunden Versuchspersonen bei Einatmung eines Gasgemisches mit 7,6 bzw. 10,4 Vol% CO_2 ein Anstieg des AMV auf 51,5 bzw. 76,3 Liter, welcher vor allem auf einer Zunahme des AZV (Erhöhung um den Faktor 4) und weniger auf einer Frequenzsteigerung (Frequenz etwas mehr als verdoppelt) beruht (Dripps und Comroe 1947).

Bei Tieren wird übereinstimmend von zahlreichen Untersuchern zu Beginn der Einwirkung hoher CO_2 -Konzentrationen eine Atemstimulation mit Anstieg des AMV beschrieben. Während die Zunahme der Ventilationsgröße stets mit einer Erhöhung des AZV (bis nahe an die Vitalkapazität) einhergeht, tritt eine Frequenzsteigerung weniger ausgeprägt und konstant auf bzw. weicht sehr rasch einer Bradypnoe (Friedländer

und Herter 1878, Benedicenti 1896, Zuntz 1897, Leake und Waters 1928, MacKay 1947, Rougier 1947, Stupfel et al. 1957, Bücherl 1960, Graham et al. 1960, Jukhnovski 1960, Mullenax und Dougherty 1964, Eisele et al. 1967, Raymond und Standaert 1967, Petty und Sulkowski 1971 a). Eine maximale Ventilationsgröße wird bei Inspiration von CO_2 -Konzentrationen zwischen 15 und 20 Vol% (Benedicenti 1896, Zuntz 1897, Stupfel et al. 1957) bzw. bei arteriellen CO_2 -Partialdrücken zwischen 13,3 und 26,6 kPa (Bücherl 1960, Eisele et al. 1967) erzielt. Dabei können Anzeichen einer Dyspnoe auftreten. So heben Kaninchen bei der Inspiration die Nasenflügel an und sperren das Maul weit auf (Friedländer und Herter 1878). Die stark erhöhte Respirationsamplitude führt zu einer Übertragung der Atembewegungen auf den Kopf (Rougier 1947). Während anfangs überwiegend die Inspirationsphase betroffen ist, nimmt bei längerer Einwirkung des CO_2 auch die Expiration aktiven Charakter in Form von krampfhaften und ruckartigen Expirationsstößen an (Friedländer und Herter 1878, Jukhnovski 1960). Weitere Symptome einer erheblichen Dyspnoe sind Flankenschlagen (Mitwirkung der akzessorischen Atemmuskulatur) und Maulatmung (Schultzik 1929). Eine subjektive Dyspnoe stellen Prausnitz (1928) und Schultzik (1929) in Selbstversuchen bereits ab CO_2 -Konzentrationen zwischen 8 und 9 Vol% fest. In einem Versuch mit 7,6 bzw. 10,4 Vol% CO_2 bezeichnen ungefähr ein Drittel der Probanden die Atmung als erschwert (Dripps und Comroe 1947).

Nach der Phase der maximalen Atemstimulation nimmt die Ventilationsgröße insbesondere infolge der progressiven Abnahme der Atemfrequenz wieder ab (Friedländer und Herter 1878, Benedicenti 1896, MacKay 1947, Stupfel et al. 1957, Bücherl 1960, Graham et al. 1960, Mullenax und Dougherty 1964, Petty und Sulkowski 1971 a). Dennoch bleibt die Ventilationsgröße selbst in Gegenwart relativ hoher CO_2 -Konzentrationen erhöht bzw. entspricht normokapnischen Werten. So zeigen Ratten bei einer 20-minütigen Exposition in 40 bis 50 Vol% CO_2 (O_2 -Konzentration im Gesamtgasvolumen 22 Vol%) ein gesteigertes AZV und AMV; letzteres sinkt erst bei einer CO_2 -Konzentration von 70 Vol% ab der 8. Expositionsminute infolge der fortschreitenden Abnahme der Atemfrequenz (beginnend ab 40 bis 50 Vol% CO_2) deutlich ab

(Petty und Sulkowski 1971 a). Auch unterschreitet das AMV von Katzen bei einer CO_2 -Konzentration von 60 Vol% in der Inspirationsluft normokapnische Kontrollwerte nicht (Raymond und Standaert 1967) bzw. erreicht bei einer CO_2 -Konzentration von 34 Vol% (in O_2) nach einem vorübergehenden Abfall sogar den Wert der initialen Stimulationsperiode (MacKay 1947). Interessant in diesem Zusammenhang sind Untersuchungen von Graham et al. (1960) an Hunden, die bei Einatmung eines Gasgemisches mit 60 bis 70 Vol% CO_2 ein gegenüber dem normokapnischen Ausgangswert unvermindertes AMV zeigen. Bei Erhöhung der CO_2 -Konzentration von 0 Vol% um jeweils 5 Vol% in 5-Minuten-Intervallen bleibt hierbei die Spontanatmung erhalten oder setzt nach einem durch künstliche Beatmung überbrückten 20- bis 25-minütigen Atemstillstand (bei ca. 40 bis 45 Vol% CO_2) wieder ein. Diese als "Supercarbie" bezeichnete, bei arteriellen CO_2 -Partialdrücken von über 66,5 kPa auftretende Spontanatmung ist leicht schnappend (Mitwirkung akzessorischer Atemmuskulatur), unterscheidet sich aber von einer echten (spinalen) Schnappatmung durch die höhere Frequenz und Tiefe. Sie gewährleistet so durch Aufrechterhaltung eines normalen AMV eine ausreichende Sauerstoffzufuhr. Da auch Katzen bei einem arteriellen CO_2 -Partialdruck von 77 kPa noch Spontanatmung zeigen (Prys-Roberts 1980), scheint der oben erwähnte paralytische Effekt hoher CO_2 -Konzentrationen auf die Atmung zumindest beim Tier nicht absolut zu sein (Graham et al. 1960).

3.3.3 Atmungstyp und -rhythmus

Atmungstyp und -rhythmus können bei narkotischen CO_2 -Konzentrationen erheblich variieren. Während von Leake und Waters (1928) sowie Rougier (1947) bei verschiedenen Tierarten und CO_2 -Konzentrationen zwischen 25 und 30 Vol% außer einer Vertiefung der Atmung keine Irregularitäten bzw. von Petty und Sulkowski (1971 a) solche nur ab 40 Vol% CO_2 zeitlich begrenzt (2 bis 3 Minuten) in der Einleitungsphase beobachtet werden, treten im Rahmen der Betäubungsversuche an Schweinen (siehe Abschnitt 5) erhebliche Abweichungen auf. Diese reichen von einer keuchenden Atmung (Theloe und Leutbecher 1959, Johnson 1960) mit krampfhaft geöffnetem Maul (Theloe und Leutbecher

1959) über eine schnappende Atmung mit weitem Aufreißen des Maules (Cantieni 1976) bis hin zu einer apneustischen Atmung mit Atemstillständen bis zu 20 Sekunden (Dodman 1977). Benedicenti (1896) beschreibt beim Kaninchen in Gegenwart höherer CO_2 -Konzentrationen (40 bis 50 Vol%) eine Periodizität der Atmung: nach anfangs langen und regelmäßigen Atemphasen treten zunehmend Perioden auf, in denen auf 2 bis 3 Atembewegungen geringer Amplitude jeweils ein tiefer Atemzug folgt. Unter Zunahme der Pausenlänge zwischen den einzelnen Perioden kann dieser Atmungstyp über eine Dauer von 45 bis 60 Minuten fortbestehen. Intermittierend-konvulsives Atmen stellt eine der Ventilationsveränderungen dar, wie sie während der Euthanasie von Mäusen und Ratten bei Einwirkung von ca. 71 Vol% CO_2 bzw. bei gradueller Erhöhung der CO_2 -Konzentration (Flußraten zwischen 4 und 12 Litern pro Minute) auftreten (siehe folgende Abbildung).

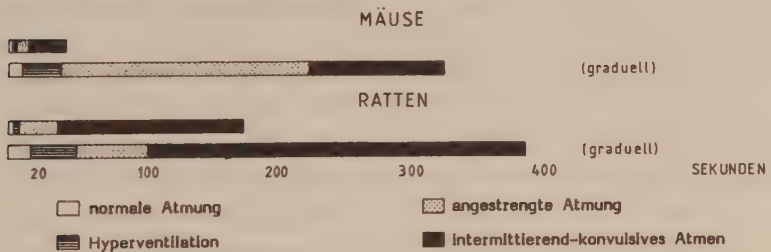


Abb. 4: CO_2 -Euthanasie:

Veränderungen der Atmung vom Zeitpunkt des Verlustes des Standvermögens ($t = 0$) bis zum Atemstillstand (Britt 1987).

Gemeinsam ist allen Untersuchungen, bei denen ein abnormer Atemrhythmus auftritt, daß durch die Verwendung hoher CO_2 -Konzentrationen in Luft eine Begleithypoxie hervorgerufen wird.

3.4 Niere

Bei Ratten (Zillig et al. 1978), Katzen (Weissman et al. 1976) und Hunden (Stone et al. 1958, Bersentes und Simmons 1967, Norman et al. 1970, Farber et al. 1976) führen arterielle CO_2 -Partialdrücke von über 9,3 kPa zu einem erhöhten Nierengefäßwiderstand und in der Folge zu einem Absinken des renalen Blutflusses (RBF) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Liegt gleichzeitig eine Hypoxämie (arterieller O_2 -Partialdruck 4,8 kPa) vor, kann bereits ein arterieller CO_2 -Partialdruck von 6,9 kPa die genannten Veränderungen hervorrufen (Rose et al. 1983). Die besonders starke vasokonstriktorische Innervation der Niere (Witzleb 1985) sowie die Beobachtung, daß die Verminderung des RBF in Hyperkapnie an denervierten Nieren deutlich geringer ausfällt (Anderson et al. 1983) unterstützen die von Stone et al. (1958), Norman et al. (1970), Rose et al. (1983), Anderson et al. (1983) und Shirahata et al. (1985) geäußerte Annahme, daß der herabgesetzte RBF hauptsächlich auf einer neurogenen sympathischen Vasokonstriktion beruht. Neben der direkten sowie indirekten, Chemorezeptor-vermittelten Erregung medullärer Zentren durch Blutgas- bzw. Blut-pH-Veränderungen ist zu berücksichtigen, daß der in Hyperkapnie erhöhte intrakranielle Druck (Dubois und Arieff 1985) ein potenter endogener Stimulator der Nieren-nervenaktivität sein kann (Folkow und Langston 1964).

Der erhöhte renale Sympathikotonus gewährleistet zwar einerseits die Aufrechterhaltung des renalen arteriellen Blutdruckes, indem er dem direkten vasodilatatorischen Effekt des CO_2 in der Niere (Bersentes und Simmons 1967) entgegenwirkt (Shirahata et al. 1985), beeinträchtigt jedoch andererseits die Autoregulationsfähigkeit der Niere, da eine Verminderung des afferenten arteriolären Tonus, welche normalerweise als Reaktion auf einen erniedrigten renalen Blutperfusionsdruck eintritt, verhindert wird (Anderson et al. 1983).

Neben neurogenen modifizieren in Hyperkapnie auch humorale Faktoren die GFR und Ausscheidungsfunktion der Niere. Anderson et al. (1980, 1982), Rose et al. (1983, 1985) beobachten als Resultat eines von Blutdruckveränderungen unabhängigen direkten β -adrenergen Effektes auf die iuxtaglomerulären Zellen (Anderson et al. 1980) einen Anstieg des

Plasma-Renin-Spiegels. Der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Mechanismus' scheint eine wesentliche Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Blutflusses in Hyperkapnie zuzukommen, da eine Blockade des Angiotensins II zu einer weiteren Verschlechterung der renalen Hämodynamik führt (Rose et al. 1983).

An der reduzierten Wasserausscheidung (Berns et al. 1979, Rose et al. 1985) bis hin zur schweren Oligurie und Anurie bei Inhalation von 30 Vol% CO_2 (in O_2) (Stone et al. 1958) hat neben der herabgesetzten GFR die verstärkte Vasopressin-Freisetzung (Berns et al. 1979, Raff et al. 1983, Rose et al. 1985) erheblichen Anteil. Sie erfolgt unabhängig von einem begleitenden Blutdruckanstieg (Berns et al. 1979).

Von klinisch-toxikologischer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang anurische Zustände, die bei Patienten mit schwerer respiratorischer Acidose in Perioden akuter Ateminsuffizienz trotz ausreichender Sauerstoffzufuhr auftreten können (Bruck et al. 1983).

4 Toxikologische Eigenschaften

4.1 Zentrales Nervensystem

4.1.1 Histologische Veränderungen

Die Einwirkung von 70 bis 80 Vol% CO_2 auf Katzen unter Barbituratnarkose führt in der Hirnrinde zu einer uniformen Schwellung postsynaptischer Dendritenabschnitte, die sich lichtmikroskopisch als grobporiger Status spongiosus zeigt (Schlote et al. 1970). Dieser bleibt auch nach Beendigung der CO_2 -Einwirkung bei bereits wieder normalisiertem EEG bestehen (Knebel 1974). Ratten (Johansson und Nilsson 1977) und Kaninchen (Clemmedson et al. 1956) weisen bereits bei CO_2 -Konzentrationen zwischen 10 und 30 Vol% eine Dysfunktion der Blut-Hirnschranke auf. Die Schäden an den Blutgefäßwänden, die auch nach einstündiger Exposition bei 30 Vol% CO_2 innerhalb kurzer Zeit voll reversibel sind (Clemmedson et al. 1956), werden durch die kombinierte Wirkung von hohem Blutdruck und maximaler Vasodilatation hervorgerufen (Johansson und Nilsson 1977).

Auf die im hyperkapnischen Koma auftretende Schädigung der Blut-Liquor-Schranke und deren mögliche Bedeutung für die narkotische Wirkung des Kohlendioxids wurde bereits in Abschnitt 3.1.5 hingewiesen.

4.1.2 Akute Toxizität bei verschiedenen Tierarten

Angaben zur akuten Toxizität des Kohlendioxids schwanken beträchtlich. Abel und Bartling (1978) nennen bei Ratten als maximal tolerierte Expositionsdauer bei 25 bis 30 Vol% CO_2 in Luft 7 Minuten. Demgegenüber gibt Jukhnovski (1960) die Überlebenszeiten von Ratten bei CO_2 -Konzentrationen zwischen 50 und 100 Vol% (soweit möglich O_2 -Anreicherung auf jeweils 20 Vol% des Gesamtgasvolumens) wie folgt an: 50 Vol%: 16 Minuten, 60 Vol%: 10 Minuten, 70 Vol%: 5 Minuten, 80 Vol%: 4,5 Minuten, 90 Vol%: 2 Minuten, 100 Vol%: 40 Sekunden. Nach Barbour und SeEVERS (1943) beträgt die maximale Überlebensdauer für diese Tierspezies bei 50 Vol% CO_2 (O_2 -Konzentration im Gesamtgasvolumen 21 Vol%) sogar 6 Stunden. Mäuse können maximal bis zu 3 Minuten in einem Gemisch aus 25 bis 30 Vol% CO_2 und Luft belassen werden (Abel und Bartling 1978).

Beim Kaninchen findet bei 60 bis 80 Vol% CO_2 ein fließender Übergang vom narkotischen in den toxischen Bereich statt, wobei unabhängig von der Art des Restgases (atmosphärische Luft oder O_2) die Überlebensdauer auf maximal 15 Minuten sinkt (Friedländer und Herter 1878, Prausnitz 1928, Schultzik 1929).

Meerschweinchen tolerieren eine CO_2 -Konzentration von 25 bis 30 Vol% bis zu einer maximalen Dauer von 2 Minuten (Abel und Bartling 1978). Bei der gleichen Tierart werden Versuche mit ca. 50 Vol% CO_2 (Restgas "überoxygeniert" bzw. atmosphärische Luft) wegen offensichtlicher Lebensgefahr vorzeitig nach 1 Minute (Bendersky 1904) bzw. nach 6 Minuten (Schultzik 1929) beendet.

4.1.3 Euthanasie

Versuche zur Euthanasie mit CO_2 /Luft- und CO_2 / O_2 -Gemischen wurden an Katzen (Glen und Scott 1973, Simonsen et al. 1981), an Hunden (Carding 1968) und an Ratten und Mäusen (Britt 1987) durchgeführt.

Bei Einleitung eines Gemisches aus 70 Vol% CO₂ und 30 Vol% O₂ mit einer Flußrate von über 5 Litern pro Sekunde in eine Kammer (Volumen 64,3 Liter) zeigen darin befindliche Katzen während der ersten 30 Sekunden deutliche Unruhe und Zungenbewegungen, verlieren innerhalb der nächsten 19 Sekunden unter Konvulsionen ihr Standvermögen und sind nach weiteren 41,5 Sekunden völlig regungslos. Diese völlige Immobilität beinhaltet wohl auch ein Sistieren der Atmung, da Simonsen et al. (1981) die erforderliche Gesamtdauer für die Euthanasie mit ca. 90 Sekunden entsprechend der Zeitsumme der drei Phasen angeben. Ebenfalls in Kammerversuchen registrieren Glen und Scott (1973) bei am Kammerboden gemessenen CO₂-Konzentrationen zwischen 47 und 72,5 Vol% (O₂-Konzentrationen zwischen 10,8 und 5 Vol%) vor dem Zusammenbruch der Tiere keine oder nur milde Erregungssymptome. Initiale CO₂-Konzentrationen von über 60 Vol% im Gasgemisch führen dabei innerhalb von 45 Sekunden zum Bewußtseinsverlust und innerhalb von 6 Minuten zum Atemstillstand. Für die Euthanasie von Hunden empfiehlt Carding (1968) die Verwendung einer mit 70 Vol% CO₂ und 30 Vol% Luft gefüllten Kiste (4 m³) in der die Tiere nach 24 Sekunden kollabieren und nach 5 Minuten sterben (Zeitpunkt des Atemstillstandes). Zwar kollabieren alle Tiere in einem Zeitraum von 40 Sekunden bei CO₂-Konzentrationen zwischen 45 und 80 Vol% (Messung auf Kopfhöhe bei Tieren im Stand und Liegen), überleben jedoch bei 45 Vol% CO₂ länger als 1 Stunde. Britt (1987) vergleicht den Euthanasieverlauf bei Mäusen und Ratten unter gradueller CO₂-Erhöhung (Flußraten zwischen 4 und 12 Litern pro Minute) und bei vorgefüllter Kammer (Volumen 22,4 Liter, 70,8 Vol% CO₂ und 5,5 Vol% O₂ am Boden, 61,5 Vol% CO₂ und 7,9 Vol% O₂ an der Decke):

	graduelle Erhöhung		vorgefüllte Kammer	
	Maus	Ratte	Maus	Ratte
Verlust des Standvermögens (Zeitpunkt des Bewußtseins- verlustes) nach	55 sec	70 sec	14 sec	18 sec
Atemstillstand nach	242 sec	395 sec	38 sec	171 sec

Wird die Konzentration schrittweise erhöht, liegt die bei Verlust des Standvermögens am Boden gemessene CO_2 -Konzentration zwischen 30 und 40 Vol%, die O_2 -Konzentration zwischen 12 und 13 Vol%.

Folgende, in der Kontrollgruppe nicht oder wesentlich seltener vorkommende Verhaltensweisen werden bei CO_2 -Einleitung bzw. unmittelbar nach dem Verbringen der Tiere in die vorgefüllte Kammer registriert: Körper- und Schwanzzittern, Rückwärtsbewegungen, Kot- und Harnabsatz sowie Putzen des Kopfes (Reizung der Nasenschleimhaut? siehe Abschnitt 4.3).

Die Universities Federation for Animal Welfare (UFAW) empfiehlt generell, die CO_2 -Euthanasie nur bei Tieren bis zur Größe von Meerschweinchen anzuwenden, da bei größeren Tieren infolge der langsamen Anflutung der Kollaps verzögert ist und die Tiere erhebliche Streßsymptome zeigen (Ewbank 1983).

4.1.4 CO_2 -Vergiftungen beim Menschen

Im Bergbau (Duchrow 1965) sowie im landwirtschaftlichen, gewerblichen und industriellen Bereich treten immer wieder zum Teil tödlich verlaufende CO_2 -Vergiftungen auf, wie zum Beispiel beim Aufenthalt in Lagerräumen mit gestapeltem Erntegut (Troisi 1957, Marcinkowski 1966), auf Fischkuttern (Dalgaard et al. 1972), in Gärkellern von Brauereien (Zink und Reinhardt 1975) sowie im Umgang mit Trockeneis (Nuttal 1958, Krauland et al. 1978) und CO_2 -Feuerlöschsystemen (Hofman 1976, Brighton 1976). Ursache der Naturkatastrophe in Kamerun am See Nios im August 1986, bei der schätzungsweise 1200 Menschen und zahlreiche Tiere den Tod fanden (Süddeutsche Zeitung vom 26. und 28.8.1986), war eine ausgedehnte, aus geschmolzenen Gesteinsschichten im Erdinnern stammende CO_2 -Ansammlung am Grund des Sees, die infolge einer Wasseraufwühlung - ähnlich der Ausperlung von Kohlensäure beim Öffnen einer Sprudelflasche - freigesetzt wurde (Süddeutsche Zeitung vom 9.1. und 13.2.1987).

Kasuistiken erlauben in der Regel retrospektiv keine exakte Zuordnung von bestimmten CO_2 -Konzentrationen und den entsprechenden Ver-

giftungssymptomen, da oft die jeweilige Konzentration und Einwirkungsdauer im nachhinein nicht mehr zu ermitteln sind bzw. die bei einmaliger Messung festgestellte Konzentration über einen längeren Zeitraum erheblichen Schwankungen unterliegen kann. So entspricht die nachträglich gemessene CO_2 -Konzentration von 1,5 Vol% in 1 bis 2 Metern Höhe bei einem tödlich verlaufenen Vergiftungsfall in einem Gärkeller einer Brauerei (Zink und Reinhardt 1975) zwar annähernd dem Durchschnittswert von 1,08 Vol% aus einem Feldversuch in einer Brauerei, jedoch traten bei letzterem innerhalb des 5-stündigen Beobachtungszeitraumes Spitzenwerte von bis zu 8 Vol% auf (Riley und Barnea-Bromberger 1976). Auch läßt sich bei letalem Ausgang die für die tatsächliche CO_2 -Exposition maßgebliche, ursprünglich eingenommene Position der Person nicht mehr mit Sicherheit ermitteln (Krauland et al. 1976). Hinzu kommen erhebliche individuelle Unterschiede, wie ein Versuch von Dripps und Comroe (1947) mit gesunden Probanden unter Maskenatmung zeigt; bei diesem verlieren eine von 42 Versuchspersonen bereits bei 7,6 Vol% CO_2 (in O_2) und drei von 31 Probanden bei 10,4 Vol% CO_2 (in O_2) das Bewußtsein (keine Angaben zum Zeitpunkt des Bewußtseinsverlustes).

Als Anhaltspunkt kann folgendes Schema gelten, wobei Schweregrad und Verlauf der Vergiftung wesentlich vom Grad des begleitenden Sauerstoffmangels abhängen (Braun und Dönhardt 1982):

8 - 10 Vol%: Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel, Blutdruckanstieg, Tachykardie, Tachypnoe, Dyspnoe, Erregungszustände.

10 Vol%: Bewußtlosigkeit (Narkose), epileptiforme Krämpfe, Kreislaufinsuffizienz und

15 - 18 Vol%: apoplektiformer Verlauf

4.2 Lunge

Bei Einwirkung von CO_2 -Konzentrationen über 20 Vol% (O_2 -Konzentration im Gesamtgasvolumen mindestens 20 Vol%) treten pathologische Veränderungen an der Lunge in Form von Kongestion, Ödem, Ecchymosen und hämorrhagischer Infarzierung auf. Todesfälle durch Ersticken unter

Austritt einer schaumigen Ödemflüssigkeit aus dem Maul und den oberen Atemwegen können sich dabei während der CO_2 -Exposition, insbesondere aber auch nach dem Wiederverbringen in Raumluft, ereignen (Friedländer und Herter 1878, Barbour und Seevers 1941 a, Rougier 1947, Poulsen 1956, Jukhnowski 1960, Mullenax und Dougherty 1964).

Wird eine Expositionsdauer von 5 Minuten überschritten, so ist der Grad des Ödems ausschließlich von der CO_2 -Konzentration abhängig. Poulsen (1956) beobachtet bei Mäusen am Ende des genannten Zeitraumes bei 10 bis 15 Vol% CO_2 ein mildes Lungenödem, bei 20 Vol% CO_2 verschiedene Grade des Ödems und bei 30 Vol% CO_2 eine maximale Ödemausbildung.

Es wird angenommen, daß das Lungenödem in Hyperkapnie überwiegend auf mechanische Art entsteht: Durch den erhöhten systolischen und diastolischen arteriellen Blutdruck sowie die Steigerung des transmuralen alveolär-kapillären Druckgradienten infolge Amplitudenzunahme der Atembewegungen findet eine verstärkte Filtration auf der Ebene der Pulmonalkapillaren statt (Poulsen 1956, Lagneaux et al. 1981). Einen protektiven Einfluß übt der Vagus aus, da die Verabreichung von Atropinsulfat die Ausbildung eines hyperkapniebedingten Lungenödems mildern kann (Poulsen 1956) und andererseits nach Vagotomie sofort ein innerhalb weniger Minuten zur Erstickung führendes Lungenödem auftritt (Lagneaux und Remacle 1981, Lagneaux et al. 1981). Bei mit verschiedenen zentralen Depressiva vorbehandelten Tieren ist die Inzidenz sowie die Stärke des CO_2 -induzierten Lungenödems deutlich geringer (Poulsen 1956).

4.3 Schleimhäute

Was die Wirkung des Kohlendioxides auf die Schleimhäute des Auges, des oro-nasopharyngealen Raumes sowie der übrigen oberen Luftwege anbelangt, kann, soweit keine morphologischen Befunde, wie die bei Ratten unter hohen CO_2 -Konzentrationen auftretende Ödematisierung und blutige Exsudation an den exponierten Schleimhäuten (Barbour und Seevers 1943) vorliegen, nur auf Angaben von Versuchspersonen

zurückgegriffen werden. In einem Selbstversuch registriert Schultzik (1929) bei von 3,5 auf 9 Vol% ansteigenden CO_2 -Konzentrationen ein zunehmendes Brennen an den Augen und nach anfänglicher Trockenheit ein deutliches Kratzen im Hals und Rachen, welches bei 9 Vol% CO_2 unerträglich stechend wird. In einem 3- bis 4-minütigen Versuch zur Konjunktivaempfindlichkeit bezeichnet Schultzik eine CO_2 -Konzentration von 48 bis 50 Vol%, die zu einem reflektorischen Lidschluß führt, als obere Grenze der Erträglichkeit. Wegen des stechend-beißenden Geruches und der Irritation der Schleimhäute des Atemapparates verwendet Meduna (1950 b) bei der CO_2 -Inhalations-Therapie keine höheren Konzentrationen als 30 Vol%. Im Selbstversuch stellen Zink und Reinhardt (1975) schon bei 1,5 Vol% CO_2 eine Reizung der Nasenschleimhaut fest. Interessanterweise wird CO_2 in der experimentellen Forschung neuerdings als Reizstoff zur Auslösung chemischen Schmerzes verwendet: Durch Erregung von Chemorezeptoren oder chemischen Nociceptoren des N. trigeminus nehmen Versuchspersonen bei Einleitung von CO_2 über das Nasenloch im mittleren und unteren Bereich der Nasenhöhle (Innervationsgebiet des N. trigeminus) ein streng lokalisiertes Stechen wahr, das im Unterschied zu anderen Geruchsstoffen in hoher Konzentration von keiner olfaktorischen Empfindung begleitet wird (Kobal 1981). Der Schmerzempfindung läßt sich ein entsprechendes zeitversetztes somatosensorisch evoziertes Potential im EEG zuordnen (Kobal 1985, Huttunen et al. 1986).

5 CO_2 -Betäubung von Schlachtschweinen

Zur schnellen Bewußtseinsausschaltung bei der CO_2 -Betäubung von Schlachtschweinen trägt möglicherweise eine erhebliche Hypoxie bei, da zum einen hohe CO_2 -Konzentrationen (über 60 Vol%) verwendet werden und der Sauerstoffgehalt nur etwa ein Fünftel der verbleibenden Restgasmenge (atmosphärische Luft) beträgt, zum anderen eine adäquate Sauerstoffzufuhr bei gestörter Spontanatmung nicht gewährleistet ist. Andererseits verbessert die zumindest anfangs gesteigerte alveoläre Ventilation, der erhöhte Blutdruck und die cerebrale Vasodilatation die O_2 -Versorgung des Gehirns (Lomholt 1983).

Der empfohlene Konzentrationsbereich für die Schlachtschweinbetäubung bewegt sich zwischen 60 und 90 Vol% CO₂, die Expositionsdauer zwischen 40 und 90 Sekunden (Fragekasten, Fleischwirtschaft 1981). Mit Konzentrationen von weniger als 55 Vol% (Sacić und Tadić 1962) bzw. 60 Vol% (Dodman 1977) läßt sich weder eine ausreichende Betäubungstiefe noch -dauer erzeugen. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die verwendeten CO₂-Konzentrationen sowie über für die praktische Durchführung der Betäubung wichtige Daten.

Tab. 3: CO₂-Konzentrationen, Einwirkungs- und Betäubungsdauer bei der Schlachtschweinbetäubung mit CO₂

CO ₂ -Konzentration in % Vol%	empfohlene Einwirkungsdauer (in Sekunden)	Anhalten der Betäubung nach Entfernung aus dem CO ₂ -haltigen Gasgemisch (in Sekunden)	
65 - 70		60 - 90	(Blomquist 1957)
65	45	60 - 120	(Wernberg 1957)
68 - 70	45	120	(Wernberg 1978)
65		60 - 120	(Gwatkin 1958)
65			(Theloe und Leut- becher 1959)
65	45	60 - 120	(Hornung 1968)
60 - 65	45 - 50	10 - 20	(Anthony 1953)
70		60 - 120 (Erheben auf Vorderbeine	(Sacić und Tadić 1962)
76 - 80	45	mind. 60	(Dodman 1977)
78	75	120 - 180	(Essig 1959)
80 - 90	60 - 90	65 - 70	(Johnson 1960)

Sehr verschiedene Angaben finden sich bezüglich des Eintrittes der Bewußtlosigkeit: Blomquist (1957), Gwatkin (1958), Wernberg (1980) und Lomholt (1983) gehen von einem Bewußtseinsverlust mit Beginn der Exzitationssymptome, also etwa nach einer Zeitspanne von 15 bis 20 Sekunden aus. Hornung (1968) registriert nach Verstreichen des gleichen Zeitraumes ein "Einschlafen" der Tiere, Anthony (1953)

ein "Umfallen" und Savić und Tadić (1962) sprechen von "ersten Betäubungsanzeichen". Ohne nähere Angaben über die Art der Feststellung der Bewußtlosigkeit berichten Theloe und Leutbecher (1959) von einer ausreichenden Betäubung innerhalb von 30 bis 35 Sekunden, Essig (1959) innerhalb von 72 Sekunden und Dodman (1977) innerhalb von 25 Sekunden. Der Verlust der Schmerzempfindung setzt nach 20 Sekunden ein (Blomquist 1957, Gwatkin 1958), der Cornealreflex erlischt nach ca. 30 Sekunden (Blomquist 1957, Theloe und Leutbecher 1958); letzteres stellt keinen Indikator für eine ausreichende Betäubungstiefe dar (Savić und Tadić 1962), wie auch generell davon auszugehen ist, daß der Zeitpunkt des Reflexverlustes großen individuellen Schwankungen unterliegt (Mullenax und Dougherty 1963). Erste EEG-Veränderungen im Sinne einer Dämpfung der elektrischen Gehirnaktivität treten bei Inhalation von 70 Vol% CO₂ (Restgas Luft) nach 25 Sekunden auf (Hoenderken 1979), jedoch erlaubt nach Mullenax und Dougherty (1963) das EEG bei der CO₂-Betäubung keine Aussage über ein bestimmtes Narkosestadium. Ein komatöses Stadium wird bei gleicher CO₂-Konzentration nach 35 bis 40 Sekunden erreicht (von Mickwitz 1987).

Das Heranziehen derart unterschiedlicher Kriterien für die Festlegung des Eintrittes der Bewußtlosigkeit erklärt die Diskrepanz im Ergebnis eines Literaturvergleiches von Hertrampf und von Mickwitz (1979) und Lomholt (1982). Dabei stellen erstere mit Anstieg der verwendeten CO₂-Konzentration eine Zunahme, letzterer jedoch eine Abnahme der Dauer des Zeitraumes vom Expositionsbeginn bis zum Bewußtseinsverlust fest. Aus Versuchen, in denen anhand des gleichen Kriteriums (Verhalten der Tiere) der Zeitpunkt des Bewußtseinsverlustes bei verschiedenen CO₂-Konzentrationen geprüft wurde, geht hervor, daß sich mit steigender CO₂-Konzentration die Einleitungsphase verkürzt (Dodman 1977).

Ungeachtet gewisser zeitlicher Schwankungen in Abhängigkeit von der CO₂-Konzentration besteht weitgehende Übereinstimmung, was den Betäubungsverlauf betrifft (Blomquist 1957, Gwatkin 1958, Theloe und Leutbecher 1959, Savić und Tadić 1962, Cantieni 1976, Dodman 1977, Wernberg 1980, von Mickwitz 1987): Einer ersten, 10 bis 15

Sekunden dauernden Phase, in der sich die Tiere völlig unbeeinträchtigt zeigen, folgt ein Exzitationsstadium, das 2 bis 5 Sekunden (Theloe und Leutbecher 1959), aber auch 22 bis 27 Sekunden (von Mickwitz 1987) dauern kann und dessen Ausprägung variabel ist. Es schließt sich ein komatöses Stadium mit Verlust der Schmerzempfindung und Reflexerregbarkeit an, in dem die Tiere keinerlei Reaktion auf Fixationsvorgänge und Entblutungsschnitt zeigen.

Exemplarischen Charakter besitzt die Beschreibung des Exzitationsstadiums von Dodman (1977) bei verschiedenen CO_2 -Konzentrationen unter besonderer Berücksichtigung von Ventilationsveränderungen. Auf eine wenige Sekunden andauernde Hyperventilation folgt eine Apnoe, wobei die Atemfrequenz ständig sinkt und Atemstillstände bis zu 20 Sekunden möglich sind. Als Ausdruck eines Ausweichverhaltens versuchen die Tiere sich nach rückwärts zu bewegen und nehmen schließlich eine hundesitzige Stellung ein. Bevor sie in die Seitenlage rollen, treten in ungefähr der Hälfte der Fälle Exzitationen auf, die bei beinahe 20 % der Tiere den Charakter schwerer klonischer Konvulsionen haben. In Seitenlage weisen alle Tiere - bei generell erhöhtem Muskeltonus - einen Opisthotonus auf, zeigen manchmal heftige Zuckungen des gesamten Körpers oder führen mit den Hinterextremitäten Lauf- und Strampelbewegungen aus. Kurze, schnappende Inspirationen werden von einer Nackenbeugung und Kieferbewegungen begleitet, die Expirationen dagegen häufig von einem langgezogenen Schrei. Liegen die Konzentrationen zwischen 70 und 80 Vol% CO_2 , weicht der Hypertonus der Skelettmuskulatur in der Regel einer Erschlaffung. In einem Bereich zwischen 51 und 80 Vol% hat die CO_2 -Konzentration keinen signifikanten Einfluß auf das Auftreten bzw. die Stärke der Exzitationen. Wie heftig diese Erregungssymptome sein können, zeigen verborgene, fast unterarmstarke Trennstangen zwischen den einzelnen Abteilungen des Transportbandes mit teilweise darin festgekeilten Tieren (Hertrampf und von Mickwitz 1979).

Da bei dänischen Schweinen, die mit deutlich niedrigerem Gewicht als deutsche Schweine geschlachtet werden, nur eine milde Erregung beobachtet wird, vermutet Essig (1959) einen Zusammenhang zwischen

Körpergewicht und Ausprägung der Exzitationssymptome. Auch reagieren in der Einleitungsphase schwerere Schweine mit stärkeren Abwehrbewegungen als leichtere Tiere derselben Gruppe (Dodman 1977). Eine Parallele hierzu bildet möglicherweise die Empfehlung der UFAW, die CO_2 -Euthanasie auf Tiere geringer Körpergröße zu beschränken (siehe Abschnitt 4.1.3). Bei der Schlachtschweinbetäubung wirkt einer möglichst hohen initialen CO_2 -Anflutung und damit einer schnellen Überwindung des Exzitationsstadiums entgegen, daß in allen gebräuchlichen CO_2 -Betäubungsanlagen - Oval-Tunnel-Anlage, Dip-Lift, Pariser Rad und Kompakt-Anlage (Fragekasten, Fleischwirtschaft 1981) - die endgültige CO_2 -Konzentration schrittweise aufgebaut wird. So verbringen im Falle der Kompakt-Anlage die Tiere 10 Sekunden in 10 Vol% CO_2 (1. Position), 10 Sekunden in 30 Vol% CO_2 (2. Position), 10 Sekunden in 50 Vol% CO_2 (3. Position) und schließlich 20 Sekunden in 65 bis 70 Vol% CO_2 (4. und 5. Position) (Wernberg 1980).

Die Bedeutung der Hypoxie sowie der Schleimhautreizung in der Exzitationsphase ist umstritten. Zwar bleibt bei der in der Praxis üblichen CO_2 -Betäubung (70 bis 80 Vol% CO_2 in Luft) der arterielle O_2 -Partialdruck mit 7,2 kPa nach 1 Minute im Vergleich zum Kontrollwert von 14,0 kPa relativ hoch (Overstreet et al. 1975), dennoch beobachtet Dodman (1977) bei Konzentrationen zwischen 51 und 80 Vol% CO_2 (Restgas atmosphärische Luft) bei allen Tieren zyanotische Veränderungen. Mullenax und Dougherty (1963) vergleichen den Betäubungsverlauf bei 68 Vol% CO_2 in Luft und 68 Vol% CO_2 in O_2 . Während die Dauer bis zur Immobilisation in beiden Gruppen mit ca. 47 Sekunden gleich ist, fällt in der CO_2 /Luft-Gruppe der arterielle O_2 -Partialdruck wesentlich stärker ab, es treten häufiger Konvulsionen auf und zwei Tiere sterben nach 5 Minuten infolge Asphyxie. Ein analoger Versuch bei Schafen ergibt bei Verwendung eines Gemisches aus CO_2 und O_2 nur einen mäßigen Abfall des O_2 -Gehaltes des Blutes von 11,9 auf 9,0 Vol% innerhalb von 10 Minuten, bei Verwendung eines Gemisches aus CO_2 und Luft hingegen einen Abfall von 13,0 auf 2,9 Vol% innerhalb von 3 bis 4 Minuten (Mullenax und Dougherty 1964).

Bei Verbringen von Schweinen in eine mit 80 Vol% CO₂ und 20 Vol% Luft gefüllte Kammer für die Dauer von 1 Minute registriert Forslid (1987 b) einen Abfall des arteriellen O₂-Partialdruckes von 13,5 kPa (Kontrolle) auf 7,9 kPa (15 Sekunden nach Expositionsbeginn) bzw. 3,9 kPa (45 Sekunden nach Expositionsbeginn). Gegen Ende der Exposition unterschreitet der venöse O₂-Partialdruck den alveolären O₂-Partialdruck, so daß O₂ aus den Lungenkapillaren in die Alveolen diffundiert. Diese extreme Hypoxämie trägt neben der Acidämie (arterieller pH-Wert 6,74 bzw. 6,63 nach 15 bzw. 45 Sekunden) und Hyperkapnie (arterieller CO₂-Partialdruck 40,6 bzw. 52,3 kPa nach 15 bzw. 45 Sekunden) zur cerebralen Depression bei, welche beim Auftreten erster Exzitationssymptome (28 Sekunden nach Expositionsbeginn) bereits fortgeschritten ist. Zu diesem Zeitpunkt befinden sich die Tiere bereits im Stadium II der Anästhesie, wie sowohl das neocorticale EEG (beginnende Dominanz langsamer, hoher Tätigkeit) als auch Ableitungen aus dem Hippocampus ("Arousal"-Tätigkeit in Form langsamer, hoher θ -Wellen) zeigen (Forslid 1987 a). Somit sind die motorischen Reaktionen Ausdruck einer subcorticalen Übererregbarkeit und nicht eines bewußten Abwehrverhaltens. Dies schließt nicht aus, daß die Hypoxie einen konvulsionsverstärkenden Effekt besitzt (Forslid 1987 b).

Das Wirksamwerden der Schleimhautreizung, welcher von Mickwitz (1987) eine zentrale Bedeutung beimißt, setzt vermutlich eine CO₂- und/oder Hypoxie-Wirkung auf das ZNS voraus, da die Tiere in den ersten 10 bis 15 Sekunden keinerlei Reizungssymptome zeigen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1 Experimentelle Problemstellung

Im Hinblick auf die in der Einleitung skizzierte Fragestellung ist in der vorliegenden Arbeit untersucht worden, ob CO_2 narkotische Eigenschaften besitzt und inwieweit gegebenenfalls eine Hypoxie an der Ausbildung der Narkoseanzeichen beteiligt ist.

Hierzu sind verschiedene CO_2/O_2 -, N_2/O_2 -Gemische sowie Gemische aus CO_2 und synthetischer Luft erzeugt und das Verhalten der Versuchstiere während und nach der Exposition registriert worden.

Bei im Versuch verwendeten Tieren wurde eine Sektion durchgeführt.

2 Versuchstiere; Versuchstierhaltung und -fütterung

Als Versuchstiere dienten konventionell gehaltene männliche und weibliche Mäuse, die aus der Zucht des Institutes hervorgingen. Sie hatten eine durchschnittliche Körpermasse von 35 (männliche Tiere) bzw. 30 (weibliche Tiere) Gramm.

Die Tiere wurden seit Beginn der Fremdfutterraufnahme (Alter ca. drei Wochen bei einem Gewicht von 10 bis 14 Gramm) mit der Haltungsdiät für Mäuse und Ratten Nummer 1320 der Firma Altromin GmbH, Lage/Lippe, ernährt und erhielten Futter und Wasser ad libitum.

Das Futter war nach Angaben des Herstellers folgendermaßen zusammengesetzt:

Umsetzbare Energie	13 000 kJ/kg
Rohnährstoffe (Masse% in der Diät)	
Rohprotein	19,0
Rohfett	4,0
Rohfaser	6,0
Asche	7,0
Wasser	13,5
N-freie Extraktstoffe	50,5
Mineralstoffe (Masse% in der Diät)	
Natrium	0,2
Magnesium	0,2
Kalzium	0,9
Phosphor	0,7

Vitaminzusätze (mg/kg Diät, wenn nicht anders angegeben)

Vitamin A	15 000 I.E.
Vitamin D ₃	600 I.E.
Vitamin E ³	75
Vitamin K ₃	3
Vitamin B ₁ ³	18
Vitamin B ₂	12
Vitamin B ₆ ²	9
Vitamin B ₁₂	24 µg
Nicotinsäure	36
Pantothensäure	21
Folsäure	2
Biotin	60 µg
Cholin	600
Vitamin C	36

Aminosäuren (Masse% in der Diät)

Lysin	0,9
Methionin und Cystein	0,6
Phenylalanin und Tyrosin	1,4
Arginin	1,1
Histidin	0,4
Tryptophan	0,2
Threonin	0,6
Isoleucin	0,9
Leucin	1,3
Valin	0,9

Spurenelemente (mg/kg Diät)

Mangan	75,0
Eisen	135,0
Kupfer	13,0
Zink	70,0
Jod	0,9
Fluor	9,0

3 Untersuchungsmethoden

3.1 Chemikalien und Gase

Zur Durchführung der eigenen Untersuchungen sind folgende Chemikalien und Gase verwendet worden:

- a) Atemgase: Sauerstoff (O₂), 99,995 Vol%
- Kohlendioxid (CO₂), 99,99 Vol%
- Stickstoff (N₂), nachgereinigt, 99,9995 Vol%
- synthetische Luft (20 Vol% O₂ und 80 Vol% N₂)

- b) Atemkalk als Dräger-Sorb 800; vor Versuchsbeginn eine Stunde lang bei 100° C gehalten;
- c) Kieselgel als Silicagel blau, FLUKA AG, Buchs (CH); vor Versuchsbeginn eine Stunde lang bei 100° C gehalten.

3.2 Versuchsdurchführung

3.2.1 Versuchsanordnung

Folgende Skizze gibt Aufschluß über die Versuchsanordnung:

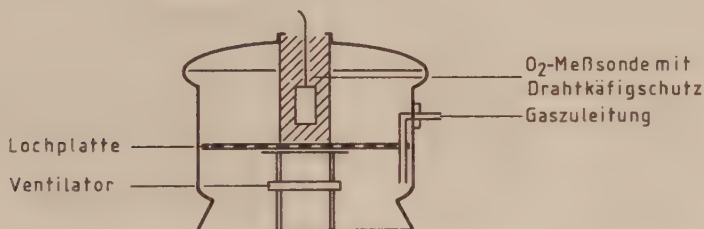


Abb. 5: Anordnung der Geräte im Exsikkator

Das Leervolumen des Glasexsikkators betrug 6760 ml. Die Einleitung des Testgases erfolgte über die seitliche Exsikkatoröffnung mittels eines L-Glasrohres, welches in Höhe eines netzbetriebenen Ventilators (Votcraft Model SF 23092 A) mündete. Letzterer gewährleistete in Verbindung mit der Lochplatte die Gasmischung und -zirkulation. Zur Messung der Sauerstoffkonzentration (Vol%) nach polarographischem Prinzip diente ein IL 408 Sauerstoff-Monitor-Gerät der Firma INSTRUMENTATION LABORATORY, dessen Sonde sich in konstantem Abstand von 2,5 cm über dem Zentrum der Lochplatte befand. Sowohl die seitliche als auch die Deckelöffnung konnten durch Gummistopfen verschlossen werden, deren Aussparungen für die Zuleitungen mit Kittmasse abgedichtet wurden. Das Gesamtvolumen der Gerätschaften im Exsikkatorinnenraum betrug ca. 200 ml, so daß sich ein Nettoexsikkatorvolumen von 6560 ml ergab.

3.2.2 Erzeugung definierter Volumina CO_2

Zur Erzeugung definierter Volumina CO_2 dienten mehrere parallel geschaltete, aus jeweils zwei gasdicht ineinandergleitenden Plexiglaszylindern bestehende Einheiten, deren Wasserbett zur Reinigung von Fremdgasen und zur Gassättigung mit dem betreffenden Testgas mehrmals gespült worden ist. Anschließend erfolgte die endgültige Füllung mit dem Testgas.

Folgende Skizze verdeutlicht Aufbau und Funktionsweise einer Einheit.

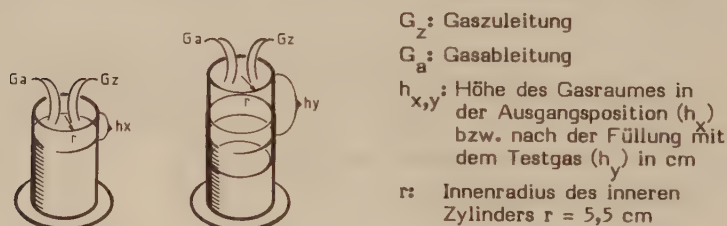


Abb. 6: Erzeugung definierter Gasvolumina mittels ineinandergleitender Zylinder

Das in den Exsikkator eingeleitete Volumen (V_G) ist mit der Formel

$$V_G = (h_y - h_x) \cdot r^2 \cdot \pi \text{ (ml)}$$

berechnet worden (verwendete Symbole siehe Abb. 6)

3.2.3 Erzeugung verschiedener Gasgemische im Exsikkator

Zur Erzeugung definierter Gemische aus zwei (CO_2/O_2) und drei Gasen (CO_2 /synthetische Luft) ist der Exsikkator, dessen Boden mit 20 g Kieselgel beschickt war, bei laufendem Ventilator zunächst 10 Minuten mit reinem Sauerstoff bzw. synthetischer Luft gespült worden. Bei abgeschaltetem Ventilator erfolgte dann die Einleitung eines definierten Volumens CO_2 aus den Vorratsbehältern (siehe Abschnitt 3.2.2). Nach Abklemmen der zuführenden Gasleitung, Verschließen der Deckelöffnung

und Inbetriebnahme des Ventilators (Versuchszeitpunkt = 0) ist die endgültige Sauerstoffkonzentration nach 15 Sekunden abgelesen worden.

Ausgehend von 100,0 Vol% O_2 (Durchspülung mit reinem Sauerstoff) bzw. 20,0 Vol% O_2 (Durchspülung mit synthetischer Luft) wurden folgende Gasgemische erzeugt:

CO_2/O_2 bzw. CO_2 /synthetische Luft (Vol%):

20/80, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40, 70/30, 80/20, 85/15

3.2.4 Dichtigkeitsprüfung des Exsikkators

Die Prüfung des Exsikkators auf Dichtigkeit erfolgte 10 Minuten lang mit reinem Sauerstoff sowie CO_2/O_2 und N_2/O_2 -Gemischen von 10/90, 50/50 und 90/10 Vol%, welche nach dem oben beschriebenen Verfahren (siehe Abschnitt 3.2.3) erzeugt worden sind. Die Sauerstoffkonzentration wurde 15 Sekunden bzw. 10 Minuten plus 15 Sekunden nach Inbetriebnahme des Ventilators registriert.

3.2.5 Durchführung der Tierversuche

Als Versuchstiere dienten nüchterne (ab 16.00 h des Vortages) männliche und weibliche Mäuse mit einer Körpermasse von 35 bzw. 30 ± 5 Gramm.

Nachdem der Exsikkatorboden mit 20 g Kieselgel zur Wasserdampfabsorption und bei den N_2/O_2 -Versuchen zusätzlich mit 20 g Atemkalk zur Kohlendioxidabsorption beschickt worden war, erfolgte bei laufendem Ventilator eine Spülung des Exsikkators mit reinem Sauerstoff bzw. synthetischer Luft über eine Dauer von 10 Minuten. Anschließend wurde die aus jeweils 5 Tieren bestehende Versuchstiergruppe auf die Lochplatte im Exsikkator verbracht und die Spülung 5 Minuten lang fortgesetzt. Das weitere Vorgehen war von der jeweiligen Versuchszuordnung abhängig.

3.2.5.1 Bestimmung des Sauerstoffverbrauches unbeeinflusster männlicher und weiblicher Tiere

Zur Bestimmung des spontanen Sauerstoffverbrauches sind die Tiere

nach Spülung des Exsikkators mit reinem Sauerstoff bzw. synthetischer Luft und Verschließen beider Gefäßöffnungen (Versuchszeitpunkt = 0 der Expositionsphase) 30 Minuten im Exsikkator belassen worden. Die Sauerstoffkonzentration wurde nach 10, 20 und 30 Minuten registriert.

3.2.5.2 Testversuche mit CO_2

In den mit reinem Sauerstoff bzw. mit synthetischer Luft gespülten Exsikkator wurde bei laufendem Ventilator CO_2 eingeleitet. Nach Abdichtung beider Gefäßöffnungen (Versuchszeitpunkt 0 der Expositionsphase) sind die Tiere über 10 Minuten lang beobachtet worden. Anschließend wurde der Exsikkator geöffnet (Versuchszeitpunkt 0 der Post-expositionsphase), jedes Tier einzeln in einen mit Zellstoff ausgelegten Stoffwechselkäfig plaziert und die Beobachtung für weitere 30 Minuten fortgesetzt.

3.2.5.3 Testversuche mit N_2

Abweichend von der oben (Abschnitt 3.2.5.1) geschilderten Vorgehensweise ist bei den N_2 -Versuchen der mit synthetischer Luft gespülte Exsikkator nach Einleitung des N_2 gasdicht an die Sauerstoffversorgung angeschlossen worden (Versuchszeitpunkt = 0), so daß ein kontinuierlicher, druckloser Ersatz des von den Versuchstieren verbrauchten Sauerstoffs sichergestellt war.

3.2.5.4 Sektion verendeter Tiere

Die Sektion verendeter Tiere ist wie folgt gehandhabt worden:

Bei Todesfällen während der Testgas-Exposition erfolgte die Sektion unmittelbar nach Expositionsende in der Reihenfolge des Todeseintritts. Während der Postexpositionsphase verendete Tiere sind spätestens 2 Minuten nach dem Atemstillstand einer Sektion unterzogen worden.

4 Versuchsauswertung

4.1 Dichtigkeitsprüfung des Exsikkators

Die Dichtigkeitsprüfung des Exsikkators ist durch Messung der Konzentrationsänderung von Sauerstoff im Exsikkatorgas unter folgenden Annahmen bestimmt worden:

- (1) $a + b = c + d$ (ml)
- (2) $a - c = 10^{-2} \cdot \Delta O_2 \cdot V_{EoT}$ (ml)
- (3) $a / b = x / y$
- (4) $c / d = 1 / 4$

wenn die gebrauchten Symbole nachstehende Bedeutung haben:

a: Sauerstoffeffusion aus dem Exsikkator (ml/10 min),

b: CO_2 - bzw. N_2 -Effusion aus dem Exsikkator (ml/10 min),

c: Sauerstoffinfusion in den Exsikkator (ml/10 min),

d: N_2 -Infusion in den Exsikkator (ml/10 min),

ΔO_2 : mittlere Sauerstoffkonzentrationsänderung im Exsikkator (Vol%/10 min),

V_{EoT} : Nettovolumen des Exsikkators (Exsikkatorvolumen minus Geräte- und Kieselgelvolumen) (ml),

x: Sauerstoffkonzentration im Exsikkatorgas (Vol%) und

y: CO_2 - bzw. N_2 -Konzentration im Exsikkatorgas (Vol%).

Anhand dieser Symbole ergibt sich die gefragte Undichtigkeit (U) zu

$$U = a + b \text{ (ml/10 min)}$$

Sie ist mit Hilfe des obigen Gleichungssystems (1) bis (4) berechnet worden, wobei ΔO_2 gemessen wurde und V_{EoT} , x sowie y gegeben waren.

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse von je 6 Undichtigkeitsbestimmungen mit verschieden zusammengesetzten Gasgemischen zusammengefaßt.

Tab. 4: Undichtigkeitsbestimmung bei dem verwendeten Exsikkator

Exsikkatorgas bzw. -gasgemisch (Vol%)			ΔO_2 (Vol%) (Zunahme: + Abnahme: -)			Undichtigkeit (ml/10 min)
O_2	CO_2	N_2	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	
100,0	-	-	6	-0,38	0,075	31,1
90,0	10,0	-	6	-0,33	0,052	30,8
50,0	50,0	-	6	-0,18	0,041	39,2
10,0	90,0	-	6	+0,05	0,055	32,7
90,0	-	10,0	6	-0,35	0,055	32,7
50,0	-	50,0	6	-0,17	0,052	37,1
10,0	-	90,0	6	+0,05	0,084	32,7

						n = 7
						$\bar{x}$ = 33,8
						$s_{\bar{x}}$ = 3,16

$s_{\bar{x}}$: Standardabweichung des Mittelwertes

Der Tabelle läßt sich entnehmen, daß die Undichtigkeit des Exsikkators im Versuchszeitraum von 10 Minuten ca. 34 ml beträgt. Dies entspricht 0,52 % des Nettoexsikkatorvolumens ohne Tiere ($V_{EOT} = 6540$ ml).

Der Gasverlust von 34 ml / 10 Minuten ist bei der Berechnung des Sauerstoffverbrauches von unbeeinflußten und von CO_2 -exponierten Tieren (siehe Abschnitt 4.2) durch folgendes Korrekturglied berücksichtigt worden:

$$e = 0,34 \cdot x - 6,8 \quad (\text{ml})$$

wobei x die Sauerstoffkonzentration in Vol% zu Beginn des jeweiligen Meßzeitraumes darstellt. Der Wert 6,8 ergibt sich aus der konstanten O_2 -Infusion aus der Raumluft in den Exsikkator ($34 \cdot 0,2$).

Durch den Gasaustausch bedingte CO_2 -Verluste bei den in vivo-Untersuchungen sind nicht berücksichtigt worden, da diese mit ca. 0,5 % der jeweiligen CO_2 -Konzentration angesichts einer atmungsbedingten Kohlendioxidakkumulation in der Größenordnung des Sauerstoffverbrauchs (Annahme eines respiratorischen Quotienten von 1) zu vernachlässigen sind.

4.2 Bestimmung des Sauerstoffverbrauches

Der Sauerstoffverbrauch männlicher und weiblicher Tiere ist in reinem Sauerstoff über einen Meßzeitraum von 30 Minuten sowie in reinem Sauerstoff und synthetischer Luft über eine Dauer von 10 Minuten bestimmt worden.

Bei den CO_2 -Versuchen erstreckte sich der Meßzeitraum von der Ableseung der endgültigen O_2 -Konzentration nach Beendigung der CO_2 -Einleitung an ($t = 15$ Sekunden nach Versuchszeitpunkt 0 der Expositionsphase) über eine Dauer von 10 Minuten.

Zur Berechnung des Sauerstoffverbrauches diene die Formel:

$$F_{\text{O}_2} = \frac{10^3 \cdot f \cdot [(\Delta \text{O}_2 \cdot V_{\text{EmT}} \cdot 0,01) - e \text{ bzw. } e']}{KM} \quad (\text{ml/kg} \cdot \text{h})$$

wobei die verwendeten Symbole folgende Bedeutung haben:

F_{O_2} : Sauerstoffverbrauch in $\text{ml/kg} \cdot \text{h}$,

ΔO_2 : Differenz zwischen der O_2 -Konzentration zu Beginn und am Ende des jeweiligen Meßzeitraumes in Vol%

e, e' : Korrekturglied für den Gasaustausch (siehe Abschnitt 4.1 und unten)

V_{EmT} : Nettoexsikkatorvolumen, mit Tieren, in ml (V_{EoT} (6540 ml) minus Volumen einer männlichen (ca. 175 ml) bzw. weiblichen (ca. 150 ml) Versuchstiergruppe

KM: Körpermasse einer Versuchstiergruppe in Gramm

f : Zeitfaktor (siehe unten)

Der Zeitfaktor f besitzt je nach Meßdauer einen Wert von 2 (Meßzeitraum 30 Minuten) bzw. 6 (Meßzeitraum 10 Minuten). Für die Berechnung des Sauerstoffverbrauches über 30 Minuten ist für jedes 10-Minuten-Intervall ein Korrekturglied e ermittelt und die Summe aus den drei Korrekturgliedern (e') gebildet worden.

4.2.1 Statistische Beurteilung

Zur statistischen Differenzierung der Testwerte (Sauerstoffverbrauch unter CO_2 -Exposition; $\bar{x}$) von den Kontrollwerten (Sauerstoffverbrauch unbeeinflusster Tiere; $\bar{y}$) wird unterstellt, daß die Kontrollwerte eine t -Verteilung aufweisen.

Unter dieser Voraussetzung gilt bei der vorliegenden einseitigen Fragestellung (Testwert kleiner Kontrollwert ?), daß nur solche Testwerte von den Kontrollwerten statistisch differenzierbar sind, die folgende Bedingung erfüllen:

$$\bar{x} < \bar{y} - k \cdot s_{\bar{y}}$$

wobei k die Prüfgröße der t -Verteilung für eine einseitige Fragestellung und die Irrtumswahrscheinlichkeit p darstellt und $s_{\bar{y}}$ die Standardabweichung von $\bar{y}$ bedeutet.

Die nach obiger Beziehung berechneten Grenzwerte (G):

$$G = \bar{y} - k \cdot s_{\bar{y}}$$

sind in Tabelle 8 (Abschnitt 5.2.1) dargestellt.

4.3 Berechnung der prozentualen Sauerstoffkonzentration

Im Rahmen der Erzeugung von Gasgemischen (siehe Abschnitt 3.2.3) ist die prozentuale Sauerstoffkonzentration nach Einleitung definierter Volumina CO_2 in den mit reinem Sauerstoff bzw. synthetischer Luft gespülten Exsikkator wie folgt berechnet worden:

(a) mit Sauerstoff gespülter Exsikkator:

$$K_{O_2} = \frac{10^2 \cdot (V_{EoT} - V_{CO_2})}{V_{EoT}} \text{ Vol\%}$$

(b) mit synthetischer Luft gespülter Exsikkator:

$$K_{O_2} = \frac{2 \cdot 10 \cdot (V_{EoT} - V_{CO_2})}{V_{EoT}} \quad (\text{Vol\%})$$

wobei die verwendeten Symbole folgende Bedeutung haben:

K_{O_2} : berechnete Sauerstoffkonzentration in Vol%

V_{EoT} : Nettoexsikkatorvolumen (Exsikkatorvolumen minus Geräte- und Kieselgelvolumen) ohne Tiere: 6540 ml

V_{CO_2} : eingeleitetes CO_2 -Volumen in ml (siehe Abschnitt 3.2.2)

Für die in vivo-Versuche berechnet sich die prozentuale Sauerstoffkonzentration entsprechend, wobei anstelle von V_{EoT} das um das Versuchstiervolumen verminderte Nettoexsikkatorvolumen (V_{EmT}) tritt.

4.4 Indirekte Ermittlung der CO_2 -Konzentration

Die CO_2 -Konzentration (Vol%) ist in den in vitro- und in vivo-Untersuchungen jeweils durch Subtraktion der O_2 -Konzentration von 100,0 Vol% (Ausgangsgas im Exsikkator = reiner Sauerstoff) bzw. durch Subtraktion der mit dem Faktor 5 multiplizierten O_2 -Konzentration von 100,0 Vol% (Ausgangsgasgemisch im Exsikkator = synthetische Luft) ermittelt worden.

4.5 Qualitative und quantitative Auswertung der Tierversuche mit den Testgasen N₂ und CO₂

Die Beobachtung der Tiere unter der Einwirkung der Testgase CO₂ und N₂ erstreckte sich auf folgende Untersuchungsparameter:

Narkoseanzeichen und ihre relativen (prozentualen) Häufigkeiten

1. Toleranz der Seiten- bzw. Rückenlage

Durch Neigen des Exsikkators ist nach einer Expositionsdauer von 0,5, 1, 2, 5 und 9 Minuten geprüft worden, ob die Tiere dauerhaft in die Seiten- und/oder Rückenlage zu verbringen waren.

2. Ausprägung von Stellreflexen

Im Rahmen der Prüfung der Seiten- bzw. Rückenlagetoleranz ist gleichzeitig die Ausprägung der Stellreflexe anhand einer von deutlich über mäßig bis fehlend reichenden Skala beurteilt worden.

3. Muskeltonus

Die Ausprägung des Muskeltonus wurde unmittelbar nach Öffnen des Exsikkators (Versuchszeitpunkt 0 der Postexpositionsphase) erfaßt und wie folgt festgehalten:

- o fehlender Tonus
- + herabgesetzter Tonus
- ++ physiologischer Tonus
- +++ Hypertonus

4. Lokomotion

Die Registrierung aktiver Vorwärtsbewegungen von Tieren während der Expositionsphase diente ergänzend zur Untersuchung der obengenannten Narkoseparameter dem Ausschluß einer narkotischen Wirkung.

5. Exzitationssymptome

Neben der Registrierung von Spontanexzitationen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihres jeweiligen Eintretens in der Expositions- und Postexpositionsphase ist die Induzierbarkeit von Exzitationen (Erzeugung eines lauten Geräusches in unmittelbarer Nähe der Tiere)

in der 3., 5., 10. und 12. Minute nach Beginn der Postexpositionsphase geprüft worden. Eine Beschreibung der Erregungssymptome, die entsprechend ihrer Ausprägung als gering, mäßig oder heftig eingestuft wurden, findet sich in Abschnitt 5.2.3.2.

Zeitlicher Verlauf der Narkose

Für eine Bestimmung der Narkose-Einleitungsdauer bzw. -Ausleitungsdauer sind nur Versuche derjenigen Testgaskonzentrationsstufen herangezogen worden, in denen bei allen Tieren die Toleranz der Rückenlage über die gesamte Expositionszeit konstant erhalten war.

1. Narkose-Einleitungsdauer

Die Narkose-Einleitungsdauer umfaßte den Zeitraum vom Beginn der Testgaseinleitung bis zur Toleranz der Rückenlage.

2. Narkose-Ausleitungsdauer

Die Narkose-Ausleitungsdauer erstreckte sich vom Öffnen des Exsikkators (Versuchszeitpunkt 0 der Postexpositionsphase) bis zum Zeitpunkt der Rückenlageintoleranz.

Atmung

Folgende Atmungsparameter sind in der 3. und 7. Minute der Expositionsphase registriert worden:

Frequenz (Zahl der Atemzüge in 15 sec x 4),

Typ / Qualität,

Rhythmus und

Gleichmäßigkeit.

Darüber hinaus wurden Charakteristika der Atmung in der Postexpositionsphase sowie im präfinalen Stadium erfaßt.

Augen

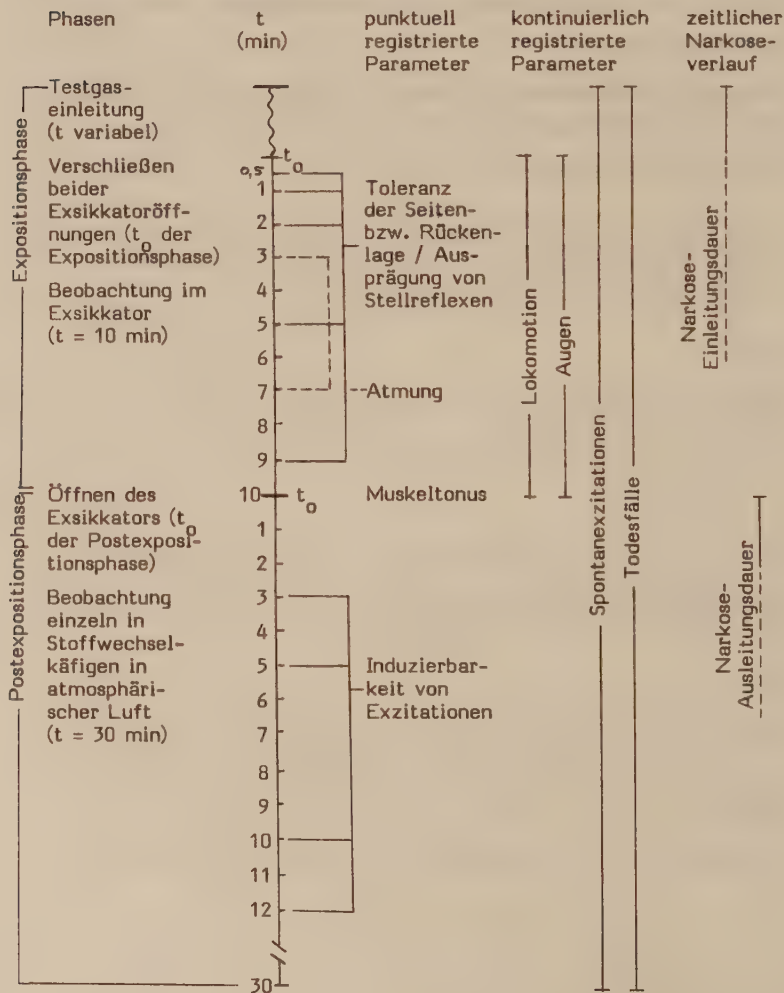
Registriert wurde während der Testgasexposition das Vorhandensein bzw. Fehlen des Lidschlusses sowie Anzeichen eines Exophthalmus.

Todesfälle

Das Kriterium für die Festsetzung des Zeitpunktes des Todeseintritts

während der Expositions- und Postexpositionsphase bildete das Sistieren der Spontanatmung. Die in diesem Zeitraum verendeten Tiere sind einer Teilsektion unterzogen worden, die die Untersuchung des Muskeltonus, des Atmungstraktes sowie der Herzaktivität umfaßte. Darüber hinaus erfolgte die Registrierung von Todesfällen innerhalb einer 24-Stunden-Frist nach der Exposition ohne weitere Abklärung der Todesursache.

Folgendes Diagramm gibt einen Überblick über die zeitabhängige Registrierung der einzelnen Untersuchungsparameter.



5 Ergebnisse

Auf die oben beschriebene Weise sind Untersuchungen in vitro und in vivo durchgeführt worden, über welche im folgenden berichtet wird.

5.1 Untersuchungen in vitro

5.1.1 Vergleich von berechneter und gemessener Sauerstoffkonzentration nach Einleitung definierter Volumina CO₂

Die Prüfung der Übereinstimmung von berechneter (siehe Abschnitt 4.3) und durch Messung ermittelter Sauerstoffkonzentration nach Einleitung definierter CO₂-Volumina diente der Absicherung der CO₂-Konzentrationsangaben im Tierversuch.

Die Tabellen 5 und 6 zeigen eine Gegenüberstellung von Meß- und Rechenwerten für verschiedene Sauerstoffkonzentrationen in Gasgemischen unterschiedlicher Zusammensetzung, wobei die unter a und b aufgeführten CO₂-Konzentrationen nach Abschnitt 4.4 berechnete Werte darstellen.

Tab. 5: Meß- und Rechenwerte für verschiedene Sauerstoffkonzentrationen in CO₂/O₂-Gemischen

einge- leitetes CO ₂ -Volumen in ml		1302	1967	2613	3269	3925	4581	4904	5227	5559
berechneter O ₂ - Vol%-Wert *		80,1	69,9	60,0	50,0	40,0	30,0	25,0	20,1	15,0
a		19,9	30,1	40,0	50,0	60,0	70,0	75,0	79,9	85,0
gemessener O ₂ - Vol%-Wert	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	x	80,1	69,9	60,2	50,1	40,2	30,2	25,4	21,1	18,2
	s _x	0,08	0,08	0,08	0,15	0,05	0,10	0,09	0,26	0,60
b		19,9	30,1	39,8	49,9	59,8	69,8	74,6	78,9	81,8
Differenz aus a und b		0,0	0,0	0,2	0,1	0,2	0,2	0,4	1,0	3,2

* siehe Abschnitt 4.3; Nettovolumen des Exsikkatores (minus Kieselgelvolumen) 6540 ml; n: Anzahl der durchgeführten Versuche; s_x: Standardabweichung des Mittelwertes

Tab. 6: Meß- und Rechenwerte für verschiedene Sauerstoffkonzentrationen in Gemischen aus CO₂ und synthetischer Luft

einge- leitetes CO ₂ -Volumen in ml		1302	1967	2613	3269	3925	4581	4904	5227	5559
berechneter O ₂ -Vol%-Wert *		16,0	14,0	12,0	10,0	8,0	6,0	5,0	4,0	3,0
a		20,0	30,0	40,0	50,0	60,0	70,0	75,0	80,0	85,0
gemessener O ₂ -Vol%-Wert	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	$\bar{x}$	16,0	14,0	12,0	10,0	8,1	6,1	5,1	4,3	3,5
	$s_{\bar{x}}$	0,06	0,05	0,08	0,08	0,08	0,05	0,12	0,16	0,26
b		20,0	30,0	40,0	50,0	59,5	69,5	74,5	78,5	82,5
Differenz aus a und b		0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,5	0,5	1,5	2,5

*

siehe Abschnitt 4.3; Nettovolumen des Exsikkators und Symbole wie Tab. 5

Aus Tabelle 5 und 6 geht hervor, daß bis zu einer Konzentration von 75 Vol% CO₂ im Exsikkatorgasgemisch der aus dem Rechenwert abgeleitete CO₂-Vol%-Wert den aus dem Meßwert ermittelten um maximal 0,5 Vol% übersteigt. Ab 80 Vol% CO₂ im Gasgemisch findet sich eine zunehmend stärkere Abweichung gleicher Tendenz, die entweder auf eine Beeinträchtigung der Meßgenauigkeit durch die hohen CO₂-Konzentrationen oder auf das Entweichen des Kohlendioxids noch während seiner Einleitung über die obere Exsikkatoröffnung zurückzuführen ist.

Aufgrund der guten Übereinstimmung von Meß- und Rechenwerten für die Sauerstoffkonzentrationen in Gemischen aus CO₂ und synthetischer Luft (Tab. 6) kann davon ausgegangen werden, daß trotz Bestimmung von nur einer Komponente (O₂) in dem aus drei Gasen bestehenden Gemisch ein ausreichend sicherer Rückschluß auf die CO₂-Konzentration möglich ist.

Eine Absicherung der O_2 -Vol%-Meßwerte in den N_2/O_2 -Versuchen war nicht erforderlich, da die O_2 -Konzentration direkt gemessen wurde und N_2 angesichts seiner Verwendung als Eichgas für das Sauerstoffmeßgerät zu keiner Beeinflussung der Sondenmeßfunktion führen konnte.

5.2 Untersuchungen in vivo

5.2.1 Sauerstoffverbrauch unbeeinflusster Tiere

Die Testversuche zur Untersuchung des Sauerstoffverbrauches unbeeinflusster Tiere sind in Tabelle 7 und die daraus berechneten Vertrauensgrenzen in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tab. 7: Sauerstoffverbrauch unbeeinflusster männlicher und weiblicher Tiere in ml/kg·h

		Ausgangsgas 100 Vol% O_2		Ausgangsgasgemisch synthetische Luft
		Expositionszeit im Exsikkator in Minuten		
		10	30	10
männliche Tiere	n	6	6	6
	$\bar{x}$	5945,3	5466,0	6047,4
	$s_{\bar{x}}$	355,2	103,1	216,0
weibliche Tiere	n	6	6	6
	$\bar{x}$	5606,7	5001,7	5704,8
	$s_{\bar{x}}$	472,4	183,3	184,2

n: Versuchsgruppen à 5 Tiere; $s_{\bar{x}}$: Standardabweichung des Mittelwertes

Tab. 8: Untere Vertrauensgrenzen für den Sauerstoffverbrauch männlicher und weiblicher unbeeinflusster Tiere (Berücksichtigung nur der 10-min-Zeitraum-Werte)

	p <	Ausgangsgas 100,0 Vol% O ₂	Ausgangsgasgemisch synthetische Luft
männliche	0,05	5572,6	5820,8
Tiere	0,01	5360,9	5692,0
weibliche	0,05	5111,1	5511,5
Tiere	0,01	4829,5	5401,7

p: Irrtumswahrscheinlichkeit

Aus Tabelle 7 läßt sich entnehmen, daß bei einem generell höheren Sauerstoffverbrauch der männlichen gegenüber den weiblichen Tieren der während der ersten 10 Minuten ermittelte Sauerstoffverbrauch (100,0 Vol% O₂ bzw. synthetische Luft als Ausgangsgas(gemisch)) den über einen Zeitraum von 30 Minuten (Ausgangsgas 100,0 Vol% O₂) ermittelten übersteigt (unvollständige Adaptation innerhalb der ersten 10 Minuten).

5.2.2 Sauerstoffverbrauch CO₂-exponierter Tiere

Folgende zwei Tabellen zeigen den Sauerstoffverbrauch männlicher und weiblicher Tiere in verschiedenen CO₂/O₂-Gemischen (Tab. 9) und in verschiedenen Gemischen aus CO₂ und synthetischer Luft (Tab. 10). Zur Berechnung sind nur Testversuche derjenigen CO₂-Konzentrationsstufen herangezogen worden, bei denen während der Exposition bei keinem der Versuchstiere ein Atemstillstand eingetreten ist.

Tab. 9: Sauerstoffverbrauch männlicher und weiblicher Tiere in CO_2/O_2 -Gemischen in $\text{ml/kg}\cdot\text{h}$

		CO_2 -Konzentration in Vol% ($\pm 0,2$ Vol%) im Ausgangsgasgemisch					
		25	30	35	40	50	60
männliche Tiere	n	6	6	6	6	6	6
	$\bar{x}$	4951,7	4457,3	3757,2	3102,1	2457,8	1608,8
	$s_{\bar{x}}$	205,4	231,8	235,9	192,8	104,7	89,3
weibliche Tiere	n	6	6	6	6	6	6
	$\bar{x}$	4633,5	4379,4	3720,5	2872,3	2417,7	1653,9
	$s_{\bar{x}}$	263,7	290,3	242,8	130,5	132,1	153,6

Symbole wie Tab. 7

Tab. 10: Sauerstoffverbrauch männlicher und weiblicher Tiere in Gemischen aus CO_2 und synthetischer Luft in $\text{ml/kg}\cdot\text{h}$

		CO_2 -Konzentration in Vol% ($\pm 0,5$ Vol%) im Ausgangsgemisch			
		25	30	35	40
männliche Tiere	n	6	6	6	6
	$\bar{x}$	4871,4	4503,2	3269,9	2306,2
	$s_{\bar{x}}$	215,8	272,3	213,8	199,0
weibliche Tiere	n	6	6	6	6
	$\bar{x}$	4864,7	4206,3	3102,9	2238,1
	$s_{\bar{x}}$	256,2	234,4	284,0	172,7

Symbole wie in Tab. 7

Ein Vergleich von Tabelle 7 und 8 mit Tabelle 9 und 10 zeigt, daß bereits ab 25 Vol% CO_2 im Gasgemisch ein Abfall des Sauerstoffverbrauches auftritt, der sich mit steigender CO_2 -Konzentration fortsetzt.

Bei Erreichen der narkotischen CO_2 -Konzentration von 40 Vol% (siehe Abschnitt 5.2.3.2 und 5.2.5.2) ist der Sauerstoffverbrauch in Gemischen aus CO_2 und O_2 bzw. CO_2 und synthetischer Luft annähernd auf die Hälfte des Verbrauches von unbeeinflussten Tieren abgesunken.

Bei einem Vergleich von Tabelle 9 und 10 läßt sich feststellen, daß bis zu einer CO_2 -Konzentration von 30 Vol% der Sauerstoffverbrauch unabhängig von der Zusammensetzung des Restgases absinkt; ab 35 Vol% CO_2 findet sich dann bei den in Gemischen aus CO_2 und synthetischer Luft exponierten Tieren ein stärkerer Abfall des Sauerstoffverbrauches als bei den in CO_2/O_2 -Gemischen exponierten Tieren.

Dies ist in den Abbildungen 7 und 8 veranschaulicht.

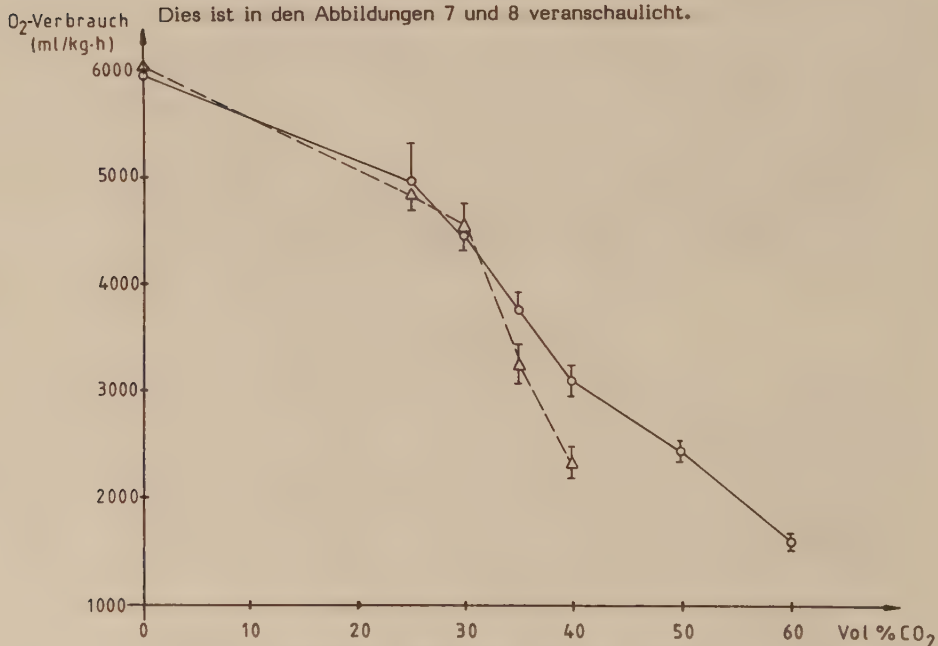


Abb. 7: O_2 -Verbrauch männlicher Tiere in Abhängigkeit von der CO_2 -Konzentration (o—o Restgas Sauerstoff; Δ --- Δ Restgas synthetische Luft)

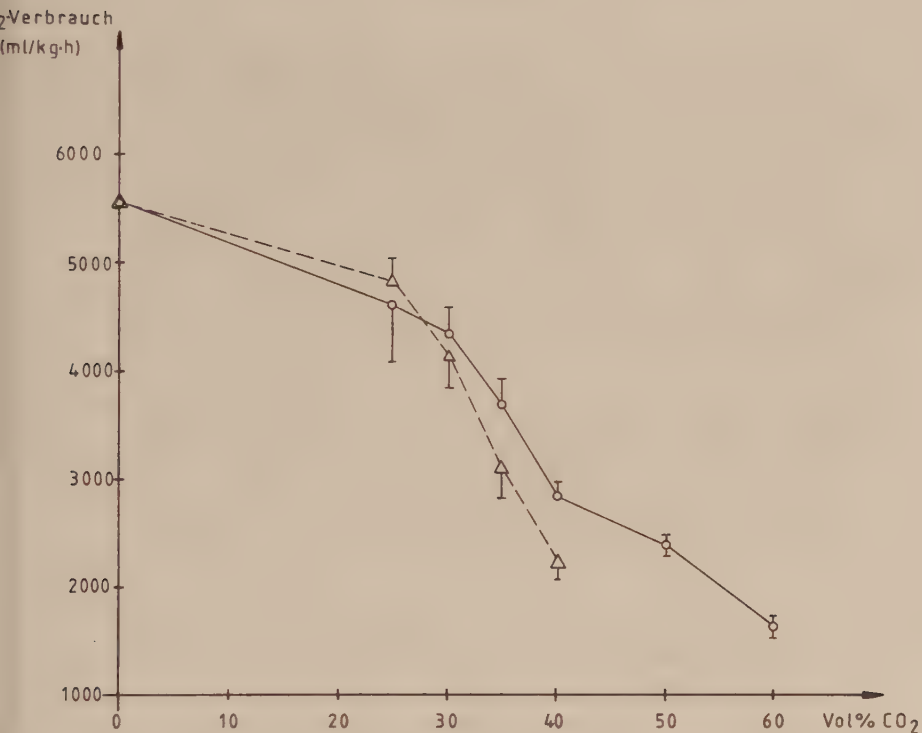


Abb. 8: O₂-Verbrauch weiblicher Tiere in Abhängigkeit von der CO₂-Konzentration (o—o Restgas Sauerstoff; Δ---Δ Restgas synthetische Luft)

5.2.3 Testversuche mit CO₂-/O₂-Gemischen

5.2.3.1 Basisdaten zu den Tierversuchen

Folgende Tabellen geben Aufschluß über die Körpermassen der Versuchstiere, über die tatsächlich erzielten CO₂-Konzentrationen sowie über die Dauer der Testgaseinleitung.

Tab. 11: Übersicht über die Körpermassen (in Gramm) der Versuchstiere

		CO ₂ -Konzentration in Vol%									
		25	30	35	40	50	60	70	75	80	85
männliche Tiere	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	$\bar{x}$	35,7	37,1	36,0	35,0	35,9	36,0	35,5	36,3	35,2	35,9
	$s_{\bar{x}}$	1,36	2,05	1,42	1,54	1,50	2,37	1,44	2,10	2,03	2,00
weibliche Tiere	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	$\bar{x}$	31,5	32,4	31,8	32,8	32,0	32,8	31,5	32,2	32,0	32,6
	$s_{\bar{x}}$	1,81	1,47	1,69	1,77	2,05	1,51	1,80	1,62	1,97	1,37

n: Anzahl der Versuchstiere; $s_{\bar{x}}$: Standardabweichung des Mittelwertes

Tab. 12: Übersicht über die erzielten CO₂-Konzentrationen (Vol%) und die jeweilige Dauer der Testgaseinleitung

		angestrebte CO ₂ -Konzentrationsstufe in Vol%									
	Ver-such	25	30	35	40	50	60	70	75	80	85
männliche Tiere	1	25,1	30,0	34,9	40,0	50,1	60,1	70,0	74,8	80,2	84,9
	2	25,1	29,8	34,8	40,1	49,8	60,0	69,8	74,8	79,9	85,1
weibliche Tiere	1	24,9	30,1	35,0	39,8	50,1	60,2	69,9	75,0	79,8	84,8
	2	25,0	30,1	34,8	40,0	50,0	60,2	69,9	74,9	80,0	85,2
Dauer der Testgaseinleitung in sec		8	10	12	15	19	22	27	31	35	39

Bei der Darstellung der Versuchsergebnisse sind die entsprechenden ganzzahligen CO₂-Konzentrationsstufen angegeben.

5.2.3.2 Narkoseanzeichen

1. Toleranz der Seiten- und Rückenlage, Stellreflexe, Muskeltonus

Die Tabellen 13 und 14 geben eine Übersicht über das Auftreten der Narkoseanzeichen Seiten- und Rückenlagetoleranz sowie Verminderung bzw. Verlust der Stellreflexe und des Muskeltonus in einem CO₂-Konzentrationsbereich von 25 bis 40 Vol%.

Tab. 13: Relative Häufigkeiten für das Auftreten von Narkoseanzeichen bei männlichen Tieren

25 Vol% CO ₂	t	Toleranz Seiten- Rücken- lage lage		Ausprägung der Stellreflexe deutlich mäßig fehlend			Muskel- tonus
Exposi- tions- phase	0,5	2/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	1,0	4/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	2,0	2/10	0/10	8/10	2/10	0/10	
	5,0	2/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	9,0	1/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
Post- exposi- tions- phase	0						10/10 +++
30 Vol% CO ₂							
Exposi- tions- phase	0,5	4/10	1/10	8/10	2/10	0/10	
	1,0	2/10	0/10	8/10	2/10	0/10	
	2,0	2/10	1/10	9/10	1/10	0/10	
	5,0	4/10	0/10	9/10	1/10	0/10	
	9,0	2/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
Post- exposi- tions- phase	0						10/10 +++

35 Vol% CO ₂	t	Toleranz Seiten- Rücken- lage lage		Ausprägung der Stellreflexe deutlich mäßig fehlend			Muskel- tonus
Exposi- tions- phase	0,5	10/10	4/10	3/10	5/10	2/10	
	1,0	9/10	6/10	2/10	6/10	2/10	
	2,0	9/10	5/10	4/10	3/10	3/10	
	5,0	10/10	4/10	4/10	4/10	2/10	
	9,0	10/10	3/10	5/10	4/10	1/10	
Post- exposi- tions- phase	0						5/10 +++
							5/10 ++
40 Vol% CO ₂							
Exposi- tions- phase	0,5	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	1,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	2,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	5,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	9,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
Post- exposi- tions- phase	0						1/10 +
							9/10 o

t : Zeit in Minuten; Muskeltonus: +++ Hypertonus, ++ physiologischer Tonus, + herabgesetzter Tonus, o fehlender Tonus

Tab. 14: Relative Häufigkeiten für das Auftreten von Narkoseanzeichen bei weiblichen Tieren

25 Vol% CO ₂	t	Toleranz Seiten- Rücken- lage lage		Ausprägung der Stellreflexe deutlich mäßig fehlend			Muskel- tonus
Exposi- tions- phase	0,5	4/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	1,0	5/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	2,0	3/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	5,0	3/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	9,0	3/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
Post- exposi- tions- phase	0						3/10 +++ 7/10 ++
30 Vol% CO ₂							
Exposi- tions- phase	0,5	8/10	1/10	7/10	3/10	0/10	
	1,0	5/10	1/10	6/10	4/10	0/10	
	2,0	6/10	2/10	8/10	2/10	0/10	
	5,0	5/10	1/10	8/10	2/10	0/10	
	9,0	4/10	0/10	9/10	1/10	0/10	
Post- exposi- tions- phase	0						2/10 +++ 8/10 ++
35 Vol% CO ₂							
Exposi- tions- phase	0,5	10/10	4/10	2/10	8/10	0/10	
	1,0	8/10	4/10	2/10	4/10	4/10	
	2,0	8/10	5/10	1/10	7/10	2/10	
	5,0	8/10	5/10	0/10	6/10	4/10	
	9,0	8/9	5/9	0/9	5/9	4/9	
Post- exposi- tions- phase	0						7/9 ++ 2/9 +

40 Vol% CO ₂	t	Toleranz		Ausprägung der			Muskel- tonus
		Seiten- lage	Rücken- lage	deutlich	mäßig	fehlend	
	0,5	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	1,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	2,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	5,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	9,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
Post- exposi- tions- phase	0						10/10 o

Symbole wie Tab. 13

Aus dem in den Tabellen 13 und 14 dargestellten Verhalten der untersuchten Narkoseparameter geht hervor, daß sich mit CO₂-Konzentrationen zwischen 25 und 35 Vol% keine Narkose erzielen läßt (ergänzend siehe unten: Lokomotionsverhalten). Weiterhin ist ersichtlich, daß mit fortschreitender Expositionsdauer eine Tendenz zur Abnahme der Seiten- und Rückenlagetoleranz besteht und daß im subnarkotischen Konzentrationsbereich die Toleranz der Rückenlage nicht zwingend mit einem völligen Stellreflexverlust (teilweise Extremitätenbewegungen im Sinne eines Korrekturversuches aus der Rückenlage vorhanden) einhergeht. Auf eine Erhöhung des Muskeltonus bei 25 und 30 Vol% CO₂, welche bei den männlichen Tieren konstanter auftritt als bei den weiblichen, folgt mit steigender CO₂-Konzentration eine Tonusreduzierung bis hin zum vollständigen Verlust bei 40 Vol% CO₂ (Ausnahme 1 männliches Tier mit herabgesetztem Tonus). Kennzeichnend für das Erreichen einer narkotischen Konzentration bei 40 Vol% CO₂ ist neben dem Tonusverlust der Muskulatur die konstante Toleranz der Rückenlage und der Stellreflexverlust bei allen Tieren.

CO₂-Konzentrationen von 50 Vol% und darüber führen bei männlichen

und weiblichen Tieren konstant zum Verlust der Stellreflexe sowie zur Toleranz der Rückenlage während der gesamten Expositionsdauer. Bei allen Tieren findet sich im Anschluß an die Exposition (t_0 der Postexpositionsphase) eine vollständige Erschlaffung der Muskulatur.

2. Lokomotionsverhalten

Folgende Tabelle gibt Aufschluß über das Lokomotionsverhalten der Versuchstiere während der Testgasexposition.

Tab. 15: Relative Häufigkeiten aktiver Vorwärtsbewegungen männlicher und weiblicher Tiere in der Expositionsphase

CO ₂ -Konzentration in Vol%		t									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
25	m	4/10	3/10	5/10	0/10	0/10	2/10	1/10	0/10	2/10	4/10
	w	5/10	5/10	3/10	0/10	1/10	4/10	0/10	1/10	2/10	4/10
30	m	2/10	3/10	1/10	1/10	0/10	2/10	0/10	1/10	1/10	3/10
	w	3/10	1/10	1/10	0/10	0/10	2/10	0/10	2/10	0/10	2/10
35	m	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	1/10
	w	1/10	0/10	1/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/9	0/9	1/9

t: Zeit in Minuten; m: männliche Tiere; w: weibliche Tiere

Der Tabelle läßt sich entnehmen, daß bei CO₂-Konzentrationen von weniger als 40 Vol% aktive Vorwärtsbewegungen der Tiere auftreten und darüber hinaus die Prüfung auf Seiten- bzw. Rückenlagetoleranz zu den Zeitpunkten t = 0,5, 1, 2, 5 und 9 Minuten eine verstärkte Bewegungsaktivität zur Folge hat.

Bei CO₂-Konzentrationen von 40 Vol% und darüber sind keine Formen aktiver Fortbewegung beobachtet worden.

3. Exzitationssymptome

Einleitend zur graphischen Darstellung der Häufigkeitsverteilung von Exzitationssymptomen werden in der folgenden Übersicht Verhaltensphänomene, die als Ausdruck einer gesteigerten Erregbarkeit interpretiert worden sind, beschrieben und unterschiedlichen Erregungsgraden zugeordnet.

Beobachtetes Phänomen	Charakteristik	Dauer in Sekunden	Grad der Erregung
Schwanz-zittern	spontan auftretend bzw. induzierbar (akustischer Reiz), wenn stärkere Erregungssymptome nicht (mehr) induzierbar oder nicht mehr spontan eintretend; kauernde Haltung	1 - 5	gering
Vorderkörper-zittern und -zucken; hüpfende Bewegungen am Ort	kauernde Ausgangshaltung; zitternd -zuckende Bewegungen des Vorderkörpers, übergehend in kleine Sprünge am Ort; nach Abebben der Erregung Ausgangshaltung	3 - 5	mäßig
generalisierter Exzitationsanfall	Einleitung durch eine Phase mäßiger Exzitation, deren Dauer mit steigender CO_2 -Konzentration abnimmt; nach Steigerung der Sprünge bis an die Käfigdecke "Umherrasen" unter Ausnützung des gesamten zur Verfügung stehenden Raumes; dabei häufig quietschende Laute und Harnabsatz; im Anschluß an den Anfall Bauchlage oder kauernde Haltung bei CO_2 -Konzentrationen bis zu 40 Vol%; bei höheren CO_2 -Konzentrationen Seitenlage mit folgenden Symptomen einer generalisierten peripheren spastischen Lähmung: - stark erhöhter Muskeltonus, - leicht angewinkelte Vorderextremitäten, - Beugung im Karpal- und Ellbogengelenk,	3 - 5	heftig

- Streckung der Fingergelenke,
- leichte Nackenbeugung,
- extreme Streckung aller Gelenke der Hinterextremitäten

Bei Überwindung der generalisierten peripheren spastischen Lähmung und dem damit einhergehenden Atemstillstand Einsetzen einer intermittierend-konvulsiven bzw. hochfrequenten (> 280 Atemzüge pro Minute), regelmäßigen Atmung.

Expositionsphase

Erregungssymptome obengenannter Art sind weder während der Testgas-einleitung noch im Verlauf der 10-minütigen Beobachtung aufgetreten. Der sich bei der CO_2 -Einleitung regelmäßig einstellende schwankende bis taumelnde Gang mit pendelnden Vorderkörperbewegungen sowie die bei subnarkotischen CO_2 -Konzentrationen beobachtete Fortbewegung mit weit ausgestellten Vorderextremitäten und zitterndem Körper können nicht dem Formenkreis typischer Erregungssymptome zugeordnet werden.

Postexpositionsphase

Im folgenden (Abb. 9 bis 16) sind die Häufigkeiten von Exzitationssymptomen in der Postexpositionsphase in Abhängigkeit ihrer Intensität und ihres zeitlichen Auftretens graphisch dargestellt. Im Falle einer Verringerung der zu Beginn der Postexpositionsphase vorhandenen Anzahl von männlichen (n_m) bzw. weiblichen (n_w) Tieren durch (nicht)exzitationsbedingte Todesfälle beziehen sich die prozentualen Häufigkeiten auf die zum Zeitpunkt t_x (Zeit in Minuten) jeweils noch vorhandene Tieranzahl (Angabe der Anzahl n in der Säulenbasis). In den mit einem Pfeil markierten Zeitintervallen ist - soweit Exzitationssymptome nicht spontan aufgetreten sind - versucht worden, diese zu induzieren.

Zur Markierung der Erregungsstärke dient folgendes Schema:

□gering; ▤mäßig; ▨heftig; ■heftig mit Todesfolge.

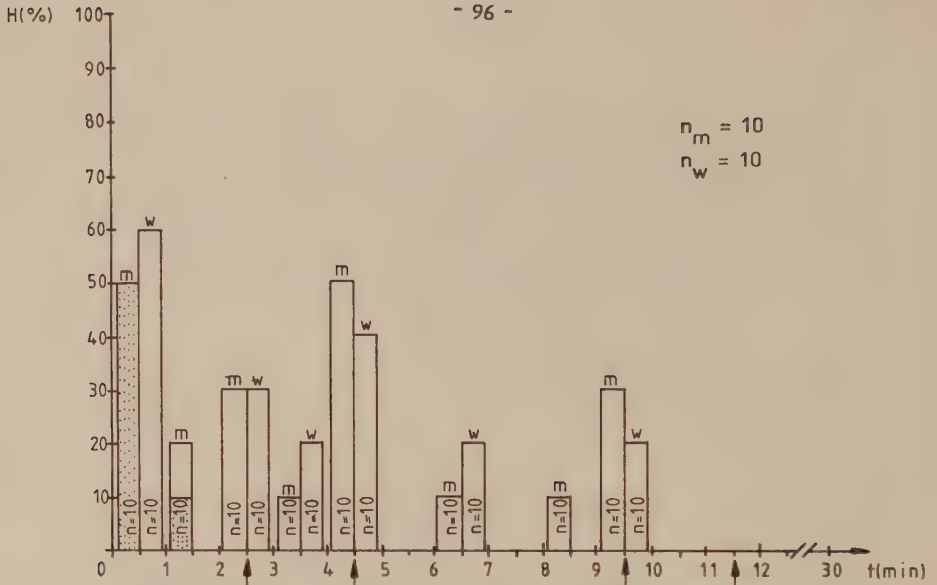


Abb. 9: Prozentuale Häufigkeiten (H) von Exzitationssymptomen nach der Exposition in 25 Vol% CO₂ (in O₂)

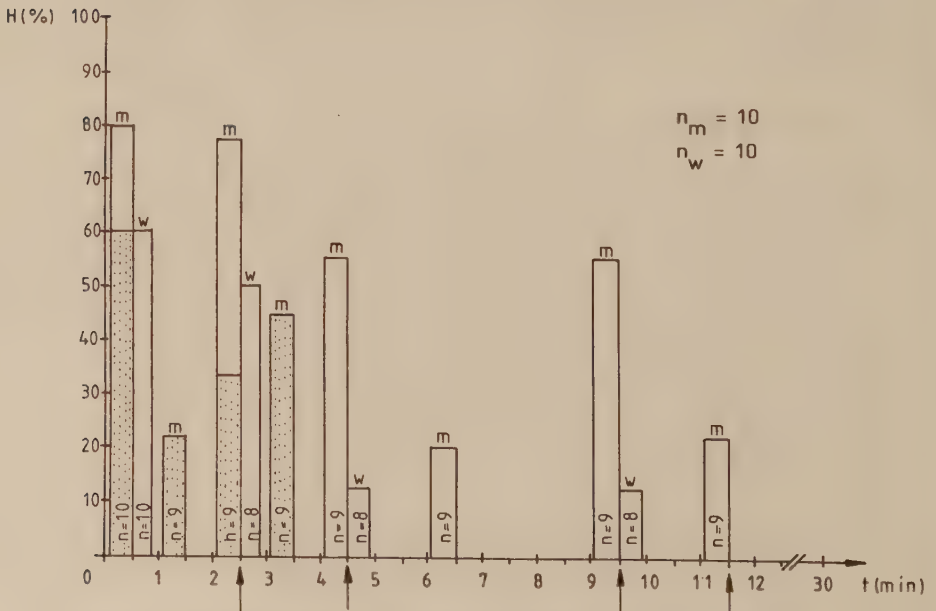
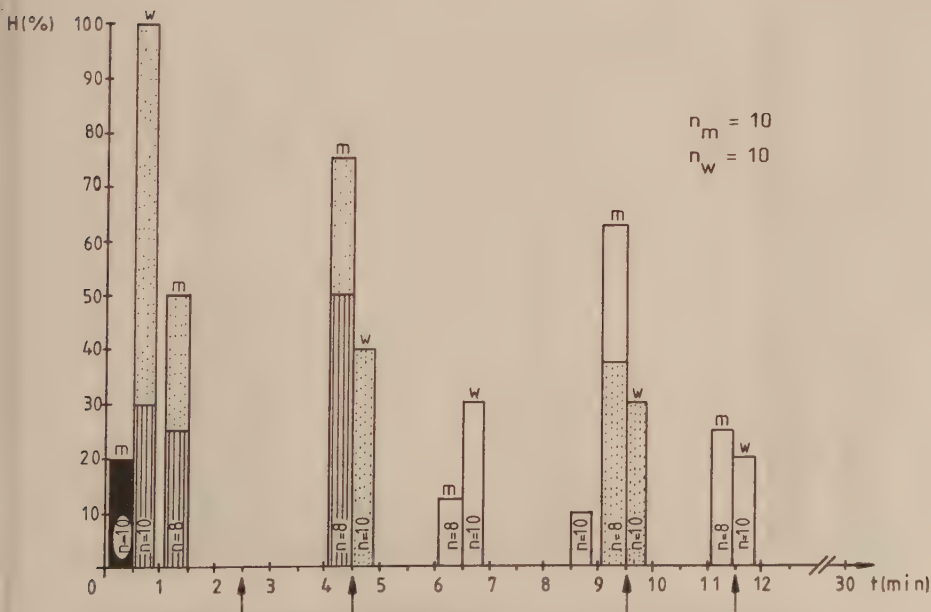
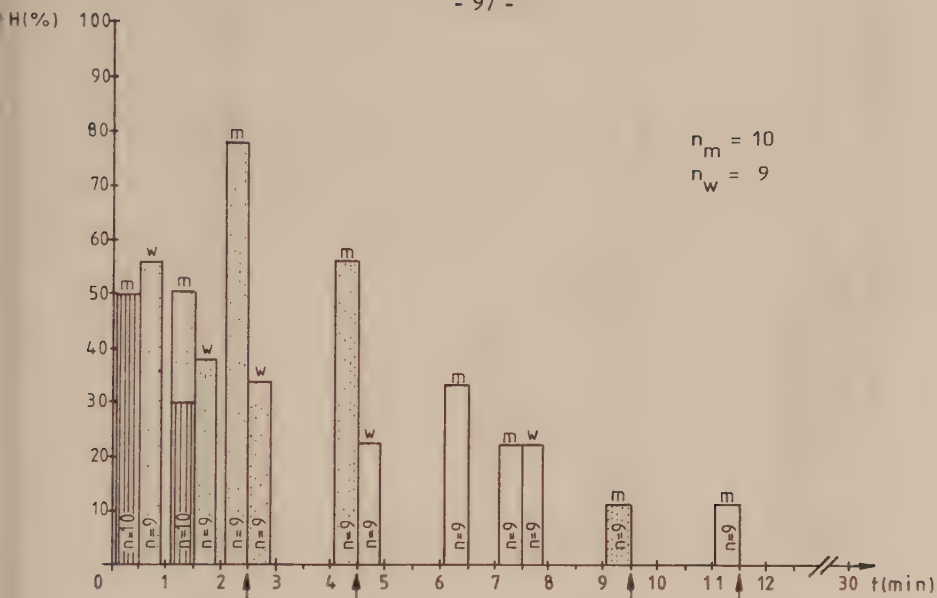
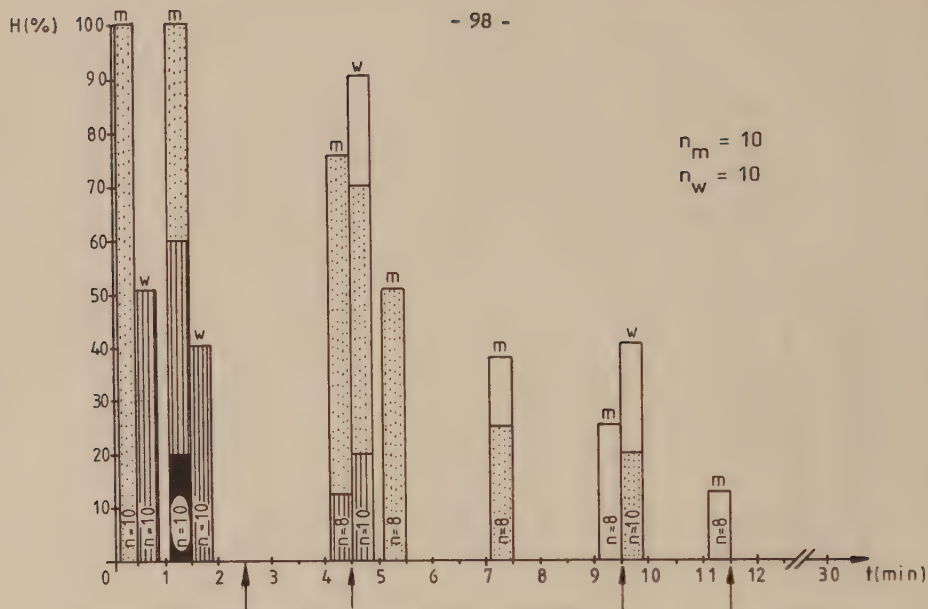


Abb. 10: Prozentuale Häufigkeiten (H) von Exzitationssymptomen nach der Exposition in 30 Vol% CO₂ (in O₂)





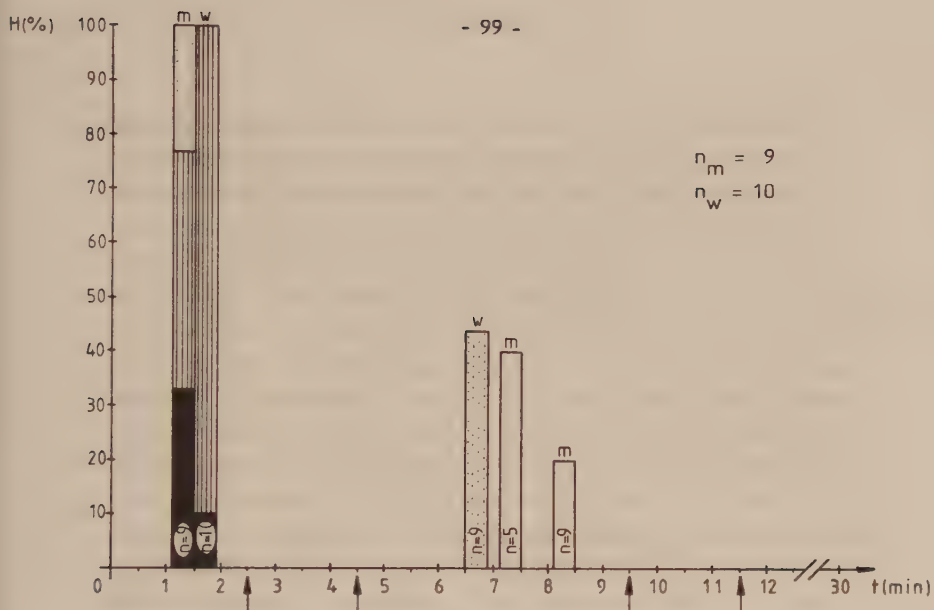


Abb. 15: Prozentuale Häufigkeiten (H) von Exzitationssymptomen nach der Exposition in 70 Vol% CO_2 (in O_2)

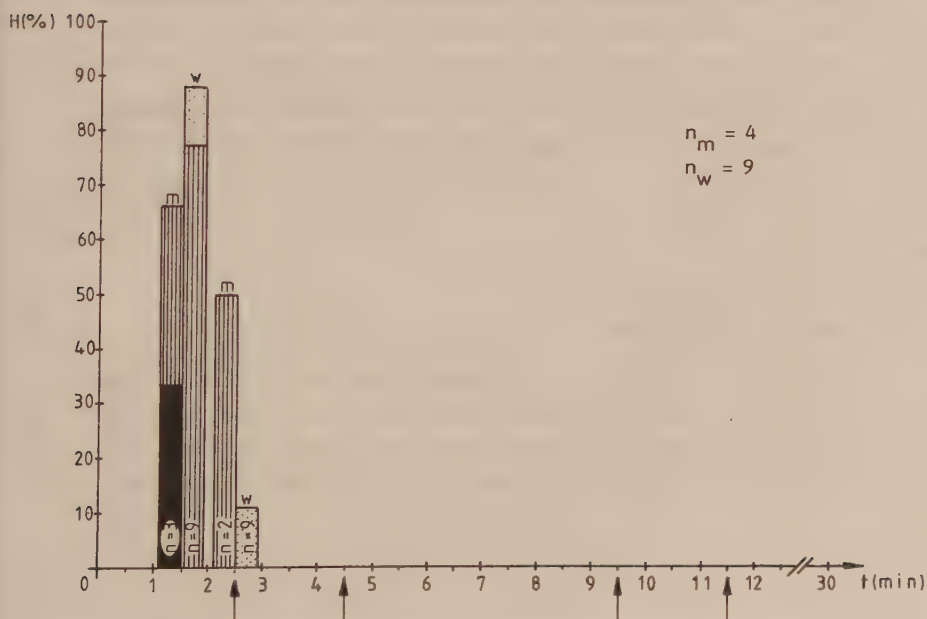


Abb. 16: Prozentuale Häufigkeiten (H) von Exzitationssymptomen nach der Exposition in 75 Vol% CO_2 (in O_2)

Den Abbildungen 9 bis 16 läßt sich entnehmen, daß CO_2 -Konzentrationen von 25 bis 75 Vol% zu einer gesteigerten Erregbarkeit in der Postexpositionsphase führen. Während bei subnarkotischen Konzentrationen (weniger als 40 Vol% CO_2) die Erregungssymptome innerhalb der ersten 12 Minuten unter zunehmender Abschwächung zeitlich relativ inkonstant auftreten, folgt bei narkotischen CO_2 -Konzentrationen von 40 Vol% und darüber auf eine Häufung meist heftiger Spontanexzitationen innerhalb der ersten 3 Minuten der Postexpositionsphase regelmäßig eine Phase völliger Unerregbarkeit, deren Dauer mit steigender CO_2 -Konzentration zunimmt (40 Vol% CO_2 : 2 Minuten; 70 Vol%: 4 Minuten). Daran anschließend wird erneut eine erhöhte Erregbarkeit beobachtet (außer bei 75 Vol% CO_2), die jedoch in der Regel nicht mehr die Ausprägung der ersten Erregungsphase erreicht. Auf eine geringere Exzitationsneigung weiblicher Tiere gegenüber männlichen Tieren weisen im subnarkotischen Konzentrationsbereich die schwächeren Erregungssymptome sowie der weniger konstant ausgebildete Hypertonus der Muskulatur (siehe Tab. 13 und 14) hin. Auch treten exzitationsbedingte Todesfälle, welche sich ausschließlich im Zusammenhang mit der ersten heftigen Erregungsphase ereignen, bei männlichen Tieren erstmals bei 40, bei weiblichen Tieren hingegen erstmals bei 60 Vol% CO_2 auf.

Bei 80 Vol% CO_2 sind während der Postexpositionsphase bei den die Exposition überlebenden männlichen Tieren (keines der weiblichen Tiere überlebend; siehe Abschnitt 5.2.3.6) keinerlei Exzitationssymptome beobachtet worden.

5.2.3.3 Zeitlicher Narkoseverlauf

Narkose-Einleitungsdauer

Infolge nahezu konstanter Geschwindigkeit der Testgaseinleitung (Tab. 12) tritt die Toleranz der Rückenlage bei allen Tieren unabhängig von der gewählten CO_2 -Endkonzentration ca. 15 Sekunden nach Beginn der Testgaseinleitung ein. Dies geht aus nachstehender Tabelle hervor.

Tab. 16: Narkose-Einleitungsdauer bei männlichen und weiblichen Tieren in Sekunden

		CO ₂ -Konzentration in Vol%						
		40	50	60	70	75	80	85
männliche Tiere	n	10	10	10	10	10	10	10
	$\bar{x}$	15,1	14,5	15,0	14,3	14,0	14,4	13,9
	$s_{\bar{x}}$	0,57	1,27	0,67	0,82	1,15	0,84	0,99
weibliche Tiere	n	10	10	10	10	10	10	10
	$\bar{x}$	15,3	15,2	14,6	14,8	14,4	14,6	14,2
	$s_{\bar{x}}$	1,06	0,92	0,97	0,79	0,70	0,52	0,63

Durchschnittliche Narkose-Einleitungsdauer bei männlichen und weiblichen Tieren:

$$n = 140 \quad \bar{x} = 14,6 \quad s_{\bar{x}} = 0,94$$

n: Anzahl der männlichen bzw. weiblichen Tiere; $s_{\bar{x}}$: Standardabweichung des Mittelwertes

Narkose-Ausleitungsdauer

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Narkose-Ausleitungsdauer bei männlichen und weiblichen Tieren.

Tab. 17: Narkose-Ausleitungsdauer bei männlichen und weiblichen Tieren in Sekunden

		CO ₂ -Konzentration in Vol%						
		40	50	60	70	75	80	85
männliche Tiere	n	10	10	10	9	3	1	-
	$\bar{x}$	24,8	44,1	63,0	84,4	110,0	180,0	-
	$s_{\bar{x}}$	4,7	3,6	12,5	16,1	45,8	-	-
weibliche Tiere	n	10	10	10	10	9	-	-
	$\bar{x}$	25,6	36,0	81,5	90,0	113,3	-	-
	$s_{\bar{x}}$	4,9	7,8	10,6	12,2	23,8	-	-

Symbole wie Tab. 16

Der Tabelle läßt sich entnehmen, daß eine steigende CO_2 -Konzentration in der Expositionsphase eine Verlängerung der Narkose-Ausleitungsdauer bei gleichzeitiger Zunahme der Streuung zur Folge hat.

Die Korrektur aus der Rücken- in die Seiten- oder Bauchlage fällt entweder mit dem Auftreten der ersten Exzitationssymptome zusammen oder geht diesen unmittelbar voraus.

5.2.3.4 Atmung

Im folgenden sind die im Rahmen der Testversuche registrierten Abweichungen vom physiologischen Atmungsverhalten sowie präfinale Atmungsprofile dargestellt. Als Kontrolle diente das im Zuge der Messung des Sauerstoffverbrauches unbeeinflußter Tiere (siehe Abschnitt 5.2.1) registrierte Atmungsverhalten von jeweils zwei männlichen und weiblichen Versuchstiergruppen.

Gemischte Dyspnoe

Die beobachteten Modifikationen von Atemtyp und -tiefe während der CO_2 -Exposition ergeben in ihrer jeweiligen Kombination das folgende Bild einer gemischten Dyspnoe unterschiedlichen Grades.

Tab. 18: Symptomatik der gemischten Dyspnoe bei Exposition der Tiere in Gemischen aus CO_2 und O_2

Beobachtete Abweichung vom Atmungsverhalten im Kontrollversuch	betroffene Atmungsphase		Bewertung
	inspiratorisch	expiratorisch	
Verlängerung des Inspiriums	+		geringgradige gemischte Dyspnoe (+)
mittelgradige Vertiefung der Atmung	+		
geringgradiges Mitwirken der Bauchmuskulatur bei der Expiration		+	

Beobachtete Abweichung vom Atmungsverhalten im Kontrollversuch	betroffene Atmungsphase		Bewertung
	inspiratorisch	expiratorisch	
hochgradige Vertiefung der Atmung starke Exkursion des Rippenbogens deutliche Beteiligung der Bauchpresse	+	+	mittelgradige gemischte Dyspnoe (++)
maximale Inspirationsbewegungen mit Herunterziehen des Unterkiefers pumpende, ausgesprochen abdominale Atmung mit Flankenschlagen und taschenmesserartigem Zusammenklappen	+	+	hochgradige gemischte Dyspnoe (+++)

Rhythmusstörungen

Als einzige Rhythmusstörung kommt der Typ des intermittierend-konvulsiven Atmens vor, bei welchem auf 5 bis 8 Atemzüge innerhalb von 2 Sekunden Pausen von 2 bis 3 Sekunden folgen. Beobachtet wird dieses entweder im Anschluß an die spastische Atemlähmung bei generalisierten Exzitationsanfällen bzw. innerhalb der ersten 30 Sekunden der Postexpositionsphase, wenn gegen Ende der Exposition eine starke Verringerung der Atemfrequenz auf ca. 8 bis 12 Atemzüge/Minute eingetreten ist (ausschließlich bei CO_2 -Konzentrationen von über 70 Vol%).

Atmungsprofil bei akutem Lungenödem

Ausgehend von einer mittelgradigen gemischten Dyspnoe kommt es nach rascher Abnahme der Atemfrequenz und -tiefe innerhalb von 20 Sekunden zum Atemstillstand. Unmittelbar nach dem letzten Atemzug tritt regelmäßig eine wäßrig-schaumige, rötliche Flüssigkeit aus dem Maul aus.

Atmungsprofil bei (nichtexzitationsbedingtem) Atemstillstand

Auf eine mittel- bis hochgradige Dyspnoe folgt über einen Zeitraum von 1 bis 2 Minuten eine progressive Verminderung der Atemfrequenz und -tiefe. Kurz vor dem Atemstillstand weisen lange expiratorische Pausen, Aufreißen des Maules bei jeder Inspiration und minimale Rippenexkursionen auf eine präfinale Schnappatmung hin.

In der folgenden Tabelle sind die Atemfrequenzen der Versuchstiere in 100 Vol% Sauerstoff (Kontrolle) und für den CO₂-Konzentrationsbereich von 25 bis 80 Vol% dargestellt. Darüber hinaus ist das Ausmaß der gemischten Dyspnoe entsprechend der oben getroffenen Einteilung beurteilt worden. Abgesehen von den präfinal auftretenden Veränderungen der Atmung war diese bei allen getesteten CO₂-Konzentrationen gleichmäßig und regelmäßig.

Tab. 19: Atemzüge/Minute männlicher und weiblicher Tiere und Grad der Dyspnoe (relative Häufigkeiten) bei Exposition in 100 Vol% O₂, in CO₂-Konzentrationen zwischen 25 und 80 Vol% (in O₂)

CO ₂ -Konzentration in Vol%			männliche Tiere		weibliche Tiere	
0 (Kontrolle 100 Vol% O ₂)	Fre- quenz	n	t = 3	t = 7	t = 3	t = 7
		$\bar{x}$	10	10	10	10
		$s_{\bar{x}}$	202,4	194,8	204,8	193,4
	Dys- pnoe		12,8	6,8	11,4	11,2
25	Fre- quenz		10/10 o	10/10 o	10/10 o	10/10 o
		n	10	10	10	10
		$\bar{x}$	254,4	252,8	244,8	244,0
		$s_{\bar{x}}$	8,9	9,2	11,4	8,2
	Dys- pnoe		10/10 +	10/10 +	10/10 +	10/10 +

CO ₂ -Konzentration in Vol%			männliche Tiere		weibliche Tiere	
			t = 3	t = 7	t = 3	t = 7
30	Fre- quenz	n	10	10	10	10
		$\bar{x}$	235,6	232,8	229,6	226,8
		$s_{\bar{x}}$	7,9	6,5	8,7	9,6
	Dys- pnoe		7/10 + 3/10++	6/10 + 4/10++	8/10 + 2/10++	8/10 + 2/10++
35	Fre- quenz	n	10	10	10	9
		$\bar{x}$	205,2	205,2	200,4	198,7
		$s_{\bar{x}}$	9,4	11,0	7,9	6,6
	Dys- pnoe		2/10+ 8/10++	10/10++	10/10++	9/9++
40	Fre- quenz	n	10	10	10	10
		$\bar{x}$	185,2	167,4	178,0	165,6
		$s_{\bar{x}}$	17,4	16,3	14,0	8,0
	Dys- pnoe		7/10++ 3/10+++	7/10++ 3/10+++	5/10++ 5/10+++	7/10++ 3/10+++
50	Fre- quenz	n	10	10	10	10
		$\bar{x}$	104,4	88,8	102,8	73,2
		$s_{\bar{x}}$	7,2	7,3	8,2	11,2
	Dys- pnoe		10/10+++	10/10+++	10/10+++	10/10+++
60	Fre- quenz	n	10	10	10	10
		$\bar{x}$	97,8	58,0	83,2	54,4
		$s_{\bar{x}}$	12,5	8,5	11,8	9,1
	Dys- pnoe		10/10+++	10/10+++	10/10+++	10/10+++
70	Fre- quenz	n	10	10	10	10
		$\bar{x}$	50,4	27,2	61,6	49,6
		$s_{\bar{x}}$	23,6	13,6	14,5	5,1
	Dys- pnoe		10/10+++	10/10+++	10/10+++	10/10+++
75	Fre- quenz	n	9	7	9	9
		$\bar{x}$	22,2	13,1	29,8	11,6
		$s_{\bar{x}}$	4,5	5,5	11,5	6,8
	Dys- pnoe		7/9++ 2/9+++	7/7++	9/9+++	5/9++ 4/9+++

CO ₂ -Konzentration in Vol%			männliche Tiere		weibliche Tiere	
80	Fre- quenz	n	t = 3	t = 7	t = 3	t = 7
		$\bar{x}$	9	5	5	1
		$s_{\bar{x}}$	21,6	12,8	9,6	4
	Dys- pnoe		5,1	4,4	5,4	-
			6/9++ 3/9+++	5/5++	5/5++	1/1++

t: Expositionszeit in Minuten; Dyspnoe-Symptome: o keine Anzeichen einer Dyspnoe; übrige Symbole siehe Tab. 18; n: Anzahl der Tiere; $s_{\bar{x}}$: Standardabweichung des Mittelwertes

In 85 Vol% CO₂ überlebt bis zur erstmaligen Registrierung der Atmungsparameter in der 3. Minute keines der männlichen und weiblichen Versuchstiere.

Die Tabelle weist aus, daß bis 30 Vol% CO₂ der atmungsstimulierende Effekt des Kohlendioxids (Hyperventilation bei vertiefter Atmung) dominiert. Höhere CO₂-Konzentrationen hingegen führen stufenweise zu einer Verringerung der Atemfrequenz bei gleichzeitiger Steigerung der Dyspnoe-Symptomatik. Bereits bei CO₂-Konzentrationen von mehr als 40 Vol% weist die Frequenzabnahme von der 3. bis zur 7. Minute auf eine beeinträchtigte Atmung hin; schwächen sich darüber hinaus die Dyspnoe-Symptome ab, so steht dies bereits im Zusammenhang mit einer präfinalen Atemdepression.

Die Atmung in der Postexpositionsphase war - abgesehen von den unter dem Abschnitt Rhythmusstörungen genannten Abweichungen - stets regelmäßig sowie initial von erhöhter Frequenz und verminderter Tiefe. Die Rückkehr zu einer physiologischen Atmung vollzog sich kontinuierlich innerhalb eines Zeitraumes von 10 Minuten.

5.2.3.5 Augen

Im gesamten getesteten CO₂-Konzentrationsbereich war bei fehlendem Lidschluß ein starkes Hervortreten der Augäpfel während der Exposition zu beobachten.

5.2.3.6 Todesfälle

In der folgenden Tabelle werden die während und nach der Exposition aufgetretenen Todesfälle nach Zeitpunkt und Ursache spezifiziert.

Tab. 20: Absolute Häufigkeiten der Todesfälle im CO₂-Konzentrationsbereich von 25 bis 85 Vol% (in O₂) unter Berücksichtigung des Zeitpunktes und der Ursache (Anzahl der männlichen und weiblichen Tiere pro Konzentrationsstufe: n_m = n_w = 10)

CO ₂ -Konzentration in Vol%		akutes Lungen- ödem		exzita- tions- bedingter Atemstill- stand	protrahierter (nichtexzitations- bedingter) Atem- stillstand		24-h- Zeit- raum
		E	P	P	E	P	
25	m	-	-	-	-	-	-
	w	-	-	-	-	-	-
30	m	-	1(1')	-	-	-	-
	w	-	2(1',2')	-	-	-	-
35	m	-	1(2')	-	-	-	-
	w	1(7')	-	-	-	-	-
40	m	-	-	2(1',1')	-	-	1
	w	-	-	-	-	-	-
50	m	-	-	2(2',2')	-	-	-
	w	-	-	-	-	-	1
60	m	-	-	3(1',1',2')	-	-	-
	w	-	-	2(2',2')	-	-	-
70	m	-	-	3(2',2',2')	1(10')	1(2')	1
	w	-	-	1(2')	-	-	-
75	m	-	-	1(2')	6(2',3',6',9',9',10')	1(1')	-
	w	-	-	-	1(2')	-	1
80	m	-	-	-	8(2',4',4',5',7',8',9',9')	1(1')	-
	w	-	-	-	10(1',1',1',2',2',4',4',5',6',10')	-	-
85	m	-	-	-	10(8x1',2x2')	-	-
	w	-	-	-	10(7x1',3x2')	-	-

E: Expositionsphase; P: Postexpositionsphase; m: männliche Tiere; w: weibliche Tiere; (t'): Zeitpunkt des Atemstillstandes in Minuten

Der Tabelle läßt sich folgendes entnehmen:

1. Innerhalb des narkotischen CO_2 -Konzentrationsbereiches von 40 bis 85 Vol% wird die 10-minütige Expositionsphase von allen männlichen Tieren bis einschließlich 60, von allen weiblichen Tieren bis einschließlich 70 Vol% CO_2 überlebt.
2. Exzitationsbedingte Todesfälle treten bei männlichen Tieren insgesamt häufiger ($n = 11$) und bereits bei deutlich niedrigeren CO_2 -Konzentrationen (ab 40 Vol%) auf als bei weiblichen Tieren ($n = 3$; ab 70 Vol%).
3. Während bei den männlichen Tieren die Anzahl der an einem protrahierten, nichtexzitationsbedingten Atemstillstand verendenden Tiere mit steigender CO_2 -Konzentration kontinuierlich zunimmt (70 Vol%: 2, 75 Vol%: 7, 90 Vol%: 9, 85 Vol%: 10 Tiere), weisen die entsprechenden absoluten Häufigkeiten bei den weiblichen Tieren (75 Vol%: 1 Tier, 80 Vol%: 10 Tiere) auf eine schärfere Trennung von narkotischer und toxischer Konzentration hin.
4. Die niedrige Spätletalität (24-Stunden-Zeitraum) sowie die Beschränkung des Auftretens der Todesfälle auf die Expositionsphase und die ersten 2 Minuten der Postexpositionsphase unterstreichen den akut toxischen Charakter hoher CO_2 -Konzentrationen.

Die zur weiteren Abklärung des akuten Lungenödems zusätzlich durchgeführten Testversuche brachten das in der folgenden Tabelle zusammengefaßte Ergebnis.

Tab. 21: Absolute Häufigkeiten und Zeitpunkt des Eintritts eines akuten Lungenödems bei männlichen und weiblichen Tieren bei CO_2 -Konzentrationen zwischen 25 und 40 Vol% in O_2 (Anzahl der Tiere pro Konzentrationsstufe: $n_m = n_w = 10$)

	CO_2 -Konzentration in Vol%							
	25		30		35		40	
	E	P	E	P	E	P	E	P
männliche Tiere	-	-	1(9')	2(1',2')	-	2(1',1')	-	-
weibliche Tiere	-	-	-	2(2',2')	-	2(2',2')	-	-

Symbole wie Tab. 20

Aus der Übersicht geht hervor, daß das akute letale Lungenödem, dessen Diagnose sich auf den klinischen (siehe Abschnitt 5.2.3.4) und pathologisch-anatomischen Befund (siehe unten) stützt, ausschließlich bei CO_2 -Konzentrationen von 30 und 35 Vol% auftritt und pro Konzentrationsstufe mindestens 20 % der Tiere betroffen sind.

Sektionsbefunde

Im folgenden werden die im Rahmen der Sektion verendeter Tiere erhobenen Befunde dargestellt.

Akutes Lungenödem

Bei Tieren, die unter den klinischen Symptomen eines akuten Lungenödems (siehe Abschnitt 5.2.3.4) verendet sind, ist bei Durchtrennung der Trachea und Eröffnung der Hauptbronchien reichlich großblasig-schaumige, rötliche Flüssigkeit abgefließen. Die Skelettmuskulatur war völlig erschlafft. Am freigelegten Herz ließen sich bei den in der Postexpositionsphase gestorbenen Tieren unregelmäßige frequente Vorkammerbewegungen bis ca. 6 Minuten nach dem letzten Atemzug nachweisen. Abgesehen von örtlich umschriebenen Zuckungen der Kammerwand war die Kammeraktivität zum Sektionszeitpunkt erloschen.

Exzitationsbedingter Atemstillstand

Ist der Tod im Zuge eines exzitationsbedingten Atemstillstandes eingetreten, so war der Tonus der Skelettmuskulatur stark erhöht. Pathologisch-anatomische Veränderungen im Atmungstrakt fehlten. Vorkammerbewegungen waren am freigelegten Herz bis zu 10 Minuten, Kammerbewegungen bis zu 4 Minuten nach dem letzten Atemzug bei dissoziierter Aktivität (3 bis 4 Vorkammeraktionen/1 Kammeraktion) nachweisbar.

Protrahierter (nichtexzitationsbedingter) Atemstillstand

Bei Eintritt des Todes durch einen protrahierten, nichtexzitationsbedingten Atemstillstand war die Skelettmuskulatur völlig erschlafft. Wie

beim exzitationsbedingten Atemstillstand fehlten pathologisch-anatomische Veränderungen im Atmungstrakt. Am freigelegten Herz ließen sich Vorkammerbewegungen bis zu 40 Minuten und Kammerbewegungen bis zu 10 Minuten nach dem letzten Atemzug bei dissoziierter Aktivität nachweisen. Das Verhältnis der Anzahl der Vorkammeraktionen auf eine Kammeraktion nahm dabei von 2/1 (unmittelbar nach Freilegung des Herzes) auf 4 bis 5/1 (4 bis 5 Minuten nach Freilegung des Herzes) zu.

5.2.4 Testversuche mit N_2/O_2 -Gemischen

5.2.4.1 Basisdaten zu den Tierversuchen

In den Testversuchen, die sich bei schrittweiser Absenkung der O_2 -Konzentration um jeweils 1 Vol% über einen Bereich von 20 (Kontrolle) bis 5 Vol% erstreckten, ist auf jeder Konzentrationsstufe der entsprechende ganzzahlige Volumenprozentwert erzielt worden.

Da sich - abgesehen von Veränderungen der Atmung (siehe Abschnitt 5.2.4.3) - die untersuchten Parameter zwischen 19 und 11 Vol% analog zur Kontrolle (20 Vol% O_2) verhalten haben, beschränkt sich die folgende Darstellung der Ergebnisse auf den kritischen Konzentrationsbereich zwischen 10 und 5 Vol% O_2 .

Tabelle 22 zeigt die Körpermassen der in diesem Konzentrationsbereich verwendeten Versuchstiere.

Tab. 22: Übersicht über die Körpermassen (in Gramm) der Versuchstiere

		O_2 -Konzentration in Vol%					
		10	9	8	7	6	5
männliche Tiere	n	10	10	10	10	10	10
	$\bar{x}$	35,7	36,6	36,9	35,1	34,1	37,5
	$s_{\bar{x}}$	2,03	2,31	2,16	2,40	2,65	2,22
weibliche Tiere	n	10	10	10	10	10	10
	$\bar{x}$	31,6	29,8	31,3	30,7	30,4	32,1
	$s_{\bar{x}}$	2,43	3,08	2,24	2,68	2,01	1,04

n: Anzahl der Versuchstiere; $s_{\bar{x}}$: Standardabweichung des Mittelwertes

5.2.4.2 Narkoseanzeichen

Toleranz der Seiten- bzw. Rückenlage, Stellreflexe, Muskeltonus

Im gesamten getesteten O₂-Konzentrationsbereich konnten die Tiere während der Exposition bei vollständig erhaltenen Stellreflexen weder in die Seiten- noch in die Rückenlage verbracht werden. Das Auftreten einer Halb-Seiten- Halb-Rückenlage sowie verminderter Stellreflexe beschränkte sich stets auf die dem Atemstillstand unmittelbar vorangehende, von außen nicht zu beeinflussende finale Krampfphase (siehe Abschnitt Exzitationen/präfinale Krampfphase). Der Muskeltonus der die Exposition überlebenden Tiere erwies sich stets als physiologisch.

Lokomotionsverhalten

Folgende Tabelle gibt Aufschluß über das Lokomotionsverhalten der Versuchstiere während der Testgasexposition.

Tab. 23: Relative Häufigkeiten aktiver Vorwärtsbewegungen männlicher und weiblicher Tiere bei O₂-Konzentrationen zwischen 10 und 6 Vol% und N₂ als Restgas

O ₂ -Konzentration in Vol%		t (min)										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
10	m	8/10	6/10	8/10	3/10	4/10	7/10	1/10	3/10	3/10	6/10	
	w	5/10	7/10	5/10	1/10	2/10	5/10	2/10	4/10	2/10	8/10	
9	m	4/10	6/10	4/10	2/10	1/10	5/10	1/10	0/10	2/10	7/10	
	w	5/10	5/10	5/10	1/10	2/10	4/10	0/10	1/10	2/10	5/10	
8	m	2/10	5/10	3/10	1/10	1/10	5/10	3/10	0/10	1/10	3/10	
	w	6/10	4/10	4/10	1/10	1/10	4/10	0/10	1/10	1/10	3/10	
7	m	3/10	4/10	4/10	0/10	1/9	4/9	0/9	0/9	1/9	3/9	
	w	3/10	2/10	3/10	0/10	0/10	3/10	0/10	1/10	0/10	2/9	
6	m	1/10	2/9	1/7	0/7	0/6	1/6	0/4	1/4	0/4	1/4	
	w	1/10	1/9	1/7	0/7	0/6	2/5	0/3	0/3	0/3	1/3	

t(min): Zeit in Minuten; m: männliche Tiere; w: weibliche Tiere

Bei 5 Vol% O₂ sind keine aktiven Fortbewegungen beobachtet worden.

Aus der Tabelle geht hervor, daß die durch die Prüfung auf Seiten- bzw. Rückenlagetoleranz ($t = 0,5, 1, 2, 5$ und 9 Minuten) verstärkt induzierten aktiven Vorwärtsbewegungen bis zu einer O_2 -Konzentration von $6 \text{ Vol\%}$ auftreten können und damit bereits im letalen Bereich (siehe Abschnitt 5.2.4.6) liegen. Die Fortbewegung erfolgte bei Konzentrationen von weniger als $9 \text{ Vol\% } O_2$ mit weit ausgestellten Vorderextremitäten und nahe über dem Boden geführten Körper.

Exzitationen / präfinale Krampfphase

Weder während noch nach der Exposition sind Erregungsbilder der in Abschnitt 5.2.3.2 genannten Art beobachtet worden.

Lediglich bei letalen O_2 -Konzentrationen ($7 \text{ Vol\% } O_2$ und weniger; siehe Abschnitt 5.2.4.6) zeigte sich während der Exposition regelmäßig ein präfinales Krampfstadium, welches Elemente des in den CO_2/O_2 -Testversuchen in der Postexpositionsphase registrierten Erregungsverhaltens (siehe Abschnitt 5.2.3.2) aufwies. Die Tiere wurden dabei innerhalb eines Zeitraumes von maximal 20 Sekunden vor dem letzten Atemzug zunehmend von Körperzuckungen erfaßt und im Falle einer maximalen Ausprägung der Krampfphase katapultartig durch den Exsikkatorraum geschleudert. Unmittelbar nach dem letzten Atemzug erfolgte regelmäßig eine Blasenentleerung. Während sich die Dauer der Krampfphase mit sinkender O_2 -Konzentration verkürzte, bestand zwischen der Heftigkeit der präfinalen Krampfsymptome und der O_2 -Konzentration kein entsprechender Zusammenhang. Dies geht aus der folgenden Aufstellung hervor.

Tab. 24: Dauer (in Sekunden und Ausprägung der präfinalen Krampfphase (relative Häufigkeiten) während der Exposition in N_2/O_2 -Gemischen

		O ₂ -Konzentration in Vol%					
		7		6		5	
		m	w	m	w	m	w
Dauer der Krampfphase	n	1	1	6	7	10	10
	$\bar{x}$	20	18	13,5	13,7	10,2	9,4
	$s_{\bar{x}}$	-	-	2,74	3,50	1,75	1,84
Ausprägung	+	-	1/1	2/6	5/7	5/10	6/10
	++	1/1	-	4/6	2/7	5/10	4/10

m: männliche Tiere; w: weibliche Tiere; n: absolute Häufigkeiten des Auftretens der präfinalen Krampfphase pro Konzentrationsstufe (Anzahl der männlichen bzw. weiblichen Tiere pro Konzentrationsstufe: $n_m = n_w = 10$); $s_{\bar{x}}$: Standardabweichung des Mittelwertes.

Ausprägung der Krampfphase: + : mäßig (Körperzuckungen ohne Ortsveränderung); ++ : heftig (Körperzuckungen mit Ortsveränderungen)

Auf die unterschiedliche Qualität der präfinalen Krampfphase einerseits und letal endenden Exzitationsanfällen andererseits weist das Verhalten des Muskeltonus (siehe Abschnitt 5.2.4.6) hin.

5.2.4.3 Atmung

Im Bereich zwischen 20 und 11 Vol% O₂ bestanden Veränderungen der Atmung ausschließlich in einem kontinuierlichen Frequenzanstieg von ca. 200 Atemzügen/Minute (20 Vol% O₂, Kontrolle) auf 280 Atemzüge/Minute (11 Vol% O₂) bei geringgradiger Abnahme der Atemtiefe.

Bei O₂-Konzentrationen von 10 Vol% und weniger zeigte sich mit sinkender O₂-Konzentration zunehmend folgender Typ einer unregelmäßigen, ungleichmäßigen Atmung: Auf eine 10 bis 15 Sekunden anhaltende Phase sehr oberflächlicher und frequenter Ventilationsbewegungen (300 ± 20 Atemzüge/min) folgten nach einer Pause von 1 Sekunde

1 bis 2 vertiefte Atemzüge; nach einer weiteren Pause von 1 Sekunde setzte erneut die ursprüngliche frequente Atmung ein. Charakteristische Dyspnoe-Symptome, wie sie während der CO_2 -Exposition beobachtet worden sind (siehe Abschnitt 5.2.3.4), fehlten.

5.2.4.4 Augen

Während der Exposition ist bei fehlendem Lidschluß kein unphysiologisches Hervortreten der Bulbi beobachtet worden.

5.2.4.5 Verhalten nach der Exposition

Alle die 10-minütige Exposition überlebenden Tiere richteten sich bei Öffnung des Exsikkators sofort auf und zeigten - abgesehen von einer unterschiedlich stark ausgeprägten Hyperventilation sowie einer reduzierten Bewegungsintensität (nach Exposition in O_2 -Konzentrationen zwischen 8 und 6 Vol%) - kein von der Kontrollgruppe abweichendes Verhalten.

5.2.4.6 Todesfälle

In der folgenden Tabelle sind die im Zusammenhang mit der N_2 -Exposition eingetretenen Todesfälle aufgeführt. Diese ereigneten sich ausschließlich während der Expositionsphase.

Tab. 25: Absolute Häufigkeiten und Zeitpunkt des Eintritts von Todesfällen bei O_2 -Konzentrationen zwischen 8 und 5 Vol% (Anzahl der männlichen und weiblichen Tiere pro Konzentrationsstufe:
 $n_m = n_w = 10$)

O_2 -Konzentration in Vol%		t(min) Expositionsphase										n Σ
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
8	m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	w	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
7	m	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
	w	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
6	m	-	1	2	-	1	-	2	-	-	-	6
	w	1	-	2	-	1	1	2	-	-	-	7
5	m	3	2	3	2	-	-	-	-	-	-	10
	w	-	2	-	2	2	2	2	-	-	-	10

t(min): Zeit in Minuten; m: männliche Tiere; w: weibliche Tiere

Der Tabelle läßt sich entnehmen, daß die letale Wirkung, bezogen auf die Expositionsdauer von 10 Minuten, bei 7 Vol% O_2 beginnt (10 % der männlichen bzw. weiblichen Tiere) und bei 5 Vol% O_2 vollständig ist (100 % der männlichen und weiblichen Tiere). Während der Postexpositionsphase sind keine weiteren Todesfälle eingetreten. Von den die Exposition in 6 Vol% O_2 überlebenden weiblichen Tieren stirbt eines innerhalb der 24-Stunden-Frist.

Sektionsbefunde

Muskeltonus

Die während der N_2 -Exposition unter Krämpfen verendeten Tiere zeigen im Gegensatz zu den exzitationsbedingten Todesfällen nach einer CO_2 -Exposition (siehe Abschnitt 5.2.3.6) eine völlige Erschlaffung der Muskulatur.

Herzaktivität

Während sich unregelmäßige, schwache Vorkammerbewegungen bei den in der 7. Expositionsminute (6 Vol% O_2 ; siehe Tab. 25) gestorbenen Tieren noch über einen Zeitraum von bis zu 2 Minuten nach Freilegung des Herzes nachweisen ließen, war die Kammeraktivität bei allen Tieren zum Sektionszeitpunkt bereits erloschen.

Atmungstrakt

Bei keinem der verendeten Tiere ließen sich Veränderungen im Sinne eines akuten Lungenödems nachweisen.

5.2.5 Testversuche mit Gemischen aus CO_2 und synthetischer Luft

5.2.5.1 Basisdaten zu den Tierversuchen

In den Testversuchen, die auf den Konzentrationsstufen 25, 30, 35, 40, 50 und 60 Vol% CO_2 durchgeführt wurden, ist jeweils der entsprechende ganzzahlige CO_2 -Volumenprozent-Wert erzielt worden. Die

jeweilige Dauer der Testgaseinleitung ist aus Tabelle 12 (Abschnitt 5.2.3.1) zu entnehmen, über die Körpermassen der Versuchstiere gibt folgende Tabelle Aufschluß.

Tab. 26: Übersicht über die Körpermassen (in Gramm) der Versuchstiere

		CO ₂ -Konzentrationen in Vol%					
		25	30	35	40	50	60
männliche Tiere	n	10	10	10	10	10	10
	$\bar{x}$	36,7	35,2	36,0	34,7	37,2	36,7
	$s_{\bar{x}}$	2,12	2,38	3,21	2,02	2,97	2,29
weibliche Tiere	n	10	10	10	10	10	10
	$\bar{x}$	30,6	30,3	29,4	31,0	29,7	28,9
	$s_{\bar{x}}$	1,94	2,04	2,47	1,71	2,24	2,11

n: Anzahl der Versuchstiere; $s_{\bar{x}}$: Standardabweichung des Mittelwertes

5.2.5.2 Narkoseanzeichen

Toleranz der Seiten- und Rückenlage, Stellreflexe, Muskeltonus

In den Tabellen 27 und 28 ist das Auftreten der Narkoseanzeichen Seiten- und Rückenlagetoleranz sowie Verminderung bzw. Verlust der Stellreflexe und des Muskeltonus bei männlichen und weiblichen Tieren in einem Konzentrationsbereich von 25 bis 40 Vol% CO₂ in Luft dargestellt.

Tab. 27: Relative Häufigkeiten für das Auftreten von Narkoseanzeichen bei männlichen Tieren

25 Vol% CO ₂	t	Toleranz		Ausprägung der Stellreflexe			Muskeltonus
		Seitenlage	Rückenlage	deutlich	mäßig	fehlend	
Expositionsphase	0,5	3/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	1,0	4/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	2,0	3/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	5,0	0/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	9,0	2/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
Post-expositionsphase	0						10/10 ++

30 Vol% CO ₂	t	Toleranz		Ausprägung der Stellreflexe			Muskeltonus
		Seitenlage	Rückenlage	deutlich	mäßig	fehlend	
Expositionsphase	0,5	7/10	1/10	8/10	2/10	0/10	
	1,0	7/10	4/10	6/10	4/10	0/10	
	2,0	8/10	1/10	8/10	2/10	0/10	
	5,0	5/10	1/10	8/10	2/10	0/10	
	9,0	4/10	0/10	9/10	1/10	0/10	
Post-expositionsphase	0						9/10 ++ 1/10 +
35 Vol% CO ₂							
Expositionsphase	0,5	10/10	7/10	0/10	6/10	4/10	
	1,0	10/10	8/10	0/10	5/10	5/10	
	2,0	10/10	5/10	1/10	4/10	5/10	
	5,0	8/10	8/10	2/10	2/10	6/10	
	9,0	8/10	6/10	2/10	4/10	4/10	
Post-expositionsphase	0						5/10 ++ 5/10 +
40 Vol% CO ₂							
Expositionsphase	0,5	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	1,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	2,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	5,0	9/9	9/9	0/9	0/9	9/9	
	9,0	8/8	8/8	0/8	0/8	8/8	
Post-expositionsphase	0						1/8 + 7/8 o

t: Zeit in Minuten; Muskeltonus: ++ physiologischer Tonus; + herabgesetzter Tonus; o fehlender Tonus

Tab. 28: Relative Häufigkeiten für das Auftreten von Narkoseanzeichen bei weiblichen Tieren

25 Vol% CO ₂	t	Toleranz		Ausprägung der Stellreflexe			Muskel-tonus
		Seiten-lage	Rücken-lage	deutlich	mäßig	fehlend	
Exposi-tions-phase	0,5	5/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	1,0	5/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	2,0	6/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	5,0	1/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
	9,0	1/10	0/10	10/10	0/10	0/10	
Post-exposi-tions-phase	0						10/10 ++
30 Vol% CO ₂							
Exposi-tions-phase	0,5	8/10	5/10	3/10	7/10	0/10	
	1,0	9/10	5/10	7/10	3/10	0/10	
	2,0	5/10	4/10	7/10	3/10	0/10	
	5,0	6/10	3/10	7/10	3/10	0/10	
	9,0	5/10	1/10	9/10	1/10	0/10	
Post-exposi-tions-phase	0						8/10 ++ 2/10 +
35 Vol% CO ₂							
Exposi-tions-phase	0,5	10/10	10/10	0/10	2/10	8/10	
	1,0	10/10	10/10	0/10	2/10	8/10	
	2,0	10/10	8/10	0/10	4/10	6/10	
	5,0	10/10	7/10	0/10	4/10	6/10	
	9,0	9/10	7/10	1/10	4/10	5/10	
Post-exposi-tions-phase	0						3/10 ++ 7/10 +

	t	Toleranz		Ausprägung der Stellreflexe			Muskeltonus
		Seitenlage	Rückenlage	deutlich	mäßig	fehlend	
40 Vol% CO ₂							
Expositionsphase	0,5	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	1,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	2,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	5,0	10/10	10/10	0/10	0/10	10/10	
	9,0	9/9	9/9	0/9	0/9	9/9	
Post-expositionsphase	0						9/9 o

Symbole wie Tab. 27

CO₂Konzentrationen von 50 und 60 Vol% in Luft führen bei männlichen und weiblichen Tieren konstant zum Verlust der Stellreflexe sowie zur Toleranz der Rückenlage während der gesamten Expositionsdauer. Bei allen Tieren findet sich im Anschluß an die Exposition (t₀ der Postexpositionsphase) eine vollständige Erschlaffung der Muskulatur.

Aus einem Vergleich der Tabellen 13 und 14 (Abschnitt 5.2.3.2) mit den Tabellen 27 und 28 geht hervor, daß sowohl die Entwicklung der Narkoseparameter im subnarkotischen Bereich (Ausnahme Muskeltonus siehe unten) als auch das Eintreten der narkotischen Wirkung bei 40 Vol% CO₂ unabhängig von der Art des Restgases (O₂) bzw. Restgasgemisches (synthetische Luft) sind. Gleiches gilt für das Verhalten der Narkoseparameter bei 50 und 60 Vol% CO₂. Hingegen führen, abweichend von den Testversuchen mit O₂ als Restgas, subnarkotische CO₂-Konzentrationen in Anwesenheit von synthetischer Luft zu keiner Erhöhung des Muskeltonus.

Lokomotionsverhalten

Analog zu den CO_2/O_2 -Testversuchen (siehe Abschnitt 5.2.3.2) sind Formen aktiver Fortbewegung im CO_2 -Konzentrationsbereich zwischen 25 und 35 Vol%, und hier insbesondere im Zusammenhang mit der Prüfung auf Seiten- bzw. Rückenlagetoleranz, aufgetreten. Bei CO_2 -Konzentrationen zwischen 40 und 60 Vol% konnten bei keinem der männlichen und weiblichen Tiere während der Exposition Formen aktiver Fortbewegung beobachtet werden.

Exzitationssymptome

Wie auch in den CO_2/O_2 -Testversuchen beschränkte sich das Auftreten von Erregungszuständen - bei qualitativ gleichem Spektrum an Erregungssymptomen (siehe Abschnitt 5.2.3.2) - auf die Postexpositionsphase. Im folgenden sind die Häufigkeiten von Exzitationssymptomen in Abhängigkeit ihrer Intensität und ihres zeitlichen Auftretens analog zu Abschnitt 5.2.3.2 (Symbolerklärung siehe dort) graphisch dargestellt.

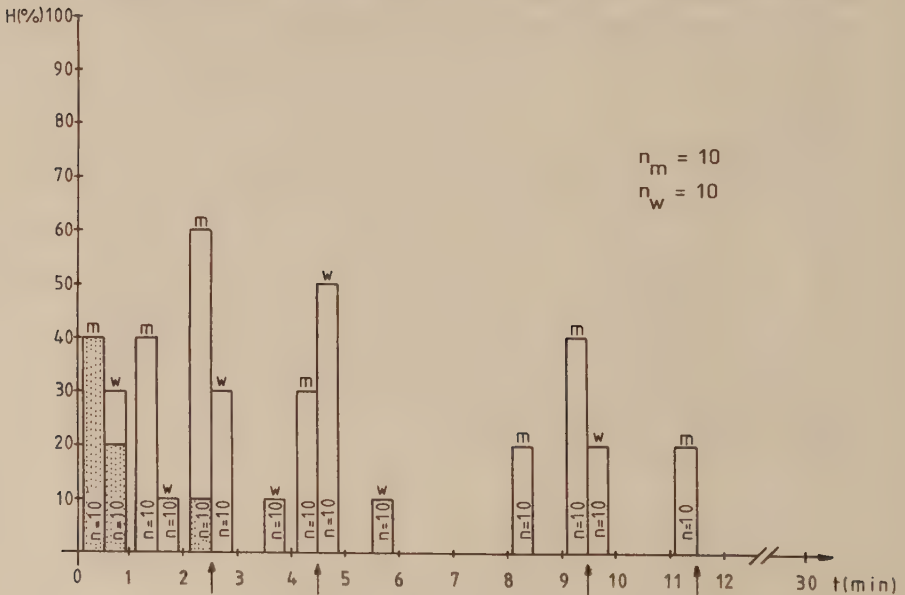


Abb. 17: Prozentuale Häufigkeiten (H) von Exzitationssymptomen nach der Exposition in 25 Vol% CO_2 (in synthetischer Luft)

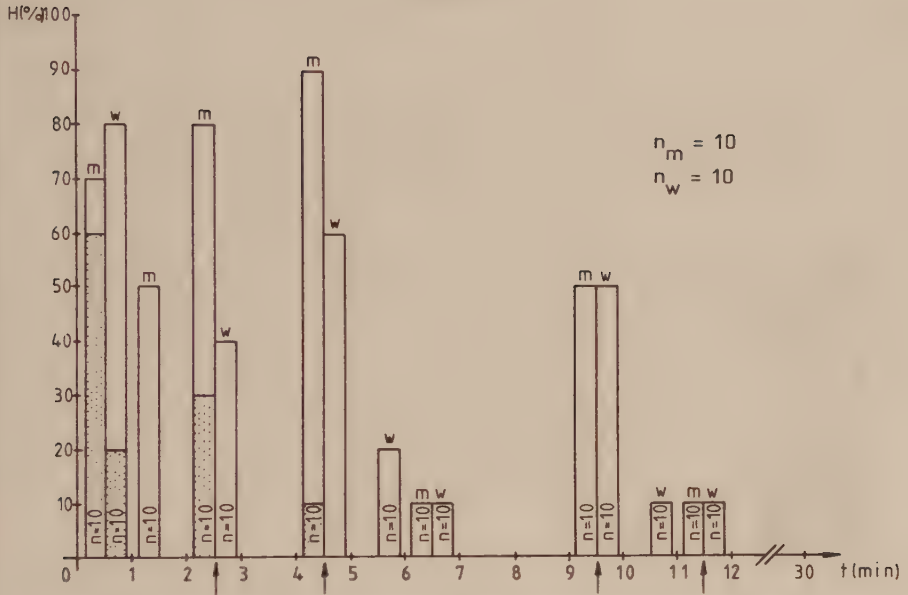


Abb. 18: Prozentuale Häufigkeiten (H) von Exzitationssymptomen nach der Exposition in 30 Vol% CO₂ (in synthetischer Luft)

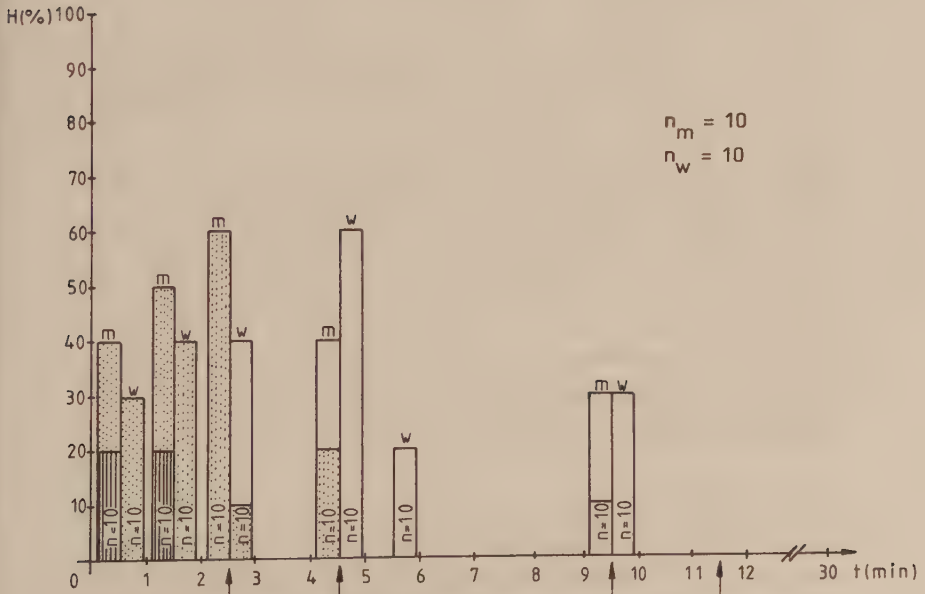


Abb. 19: Prozentuale Häufigkeiten (H) von Exzitationssymptomen nach der Exposition in 35 Vol% CO₂ (in synthetischer Luft)

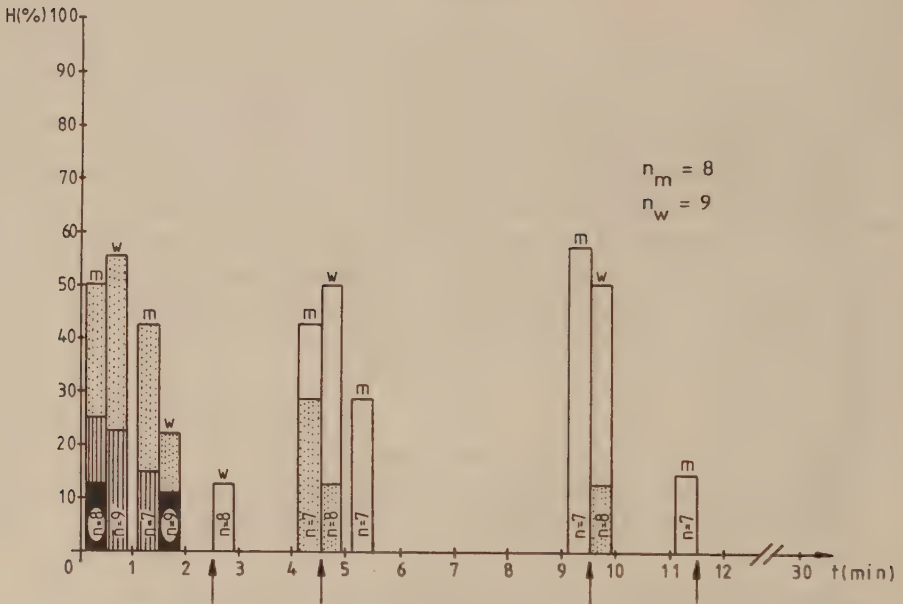


Abb. 20: Prozentuale Häufigkeiten (H) von Exzitationssymptomen nach der Exposition in 40 Vol% CO₂ (in synthetischer Luft)

Bei den die Exposition in 50 Vol% CO₂ überlebenden männlichen (n = 3) und weiblichen Tiere (n = 2) sind weder spontan Erregungssymptome aufgetreten noch ließen sich solche induzieren.

Vergleicht man die vorstehenden Abbildungen mit den Abbildungen 9 bis 16 (Abschnitt 5.2.3.2) so zeigt sich, daß in den Gemischen aus CO₂ und synthetischer Luft bei CO₂-Anteilen von über 30 Vol% die Erregungssymptome sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht schwächer ausgeprägt sind. Darüber hinaus besteht jedoch zwischen den Exzitationsprofilen beider Testreihen eine weitgehende Übereinstimmung, was zeitliche Verteilung und geschlechtsspezifische Unterschiede betrifft.

5.2.5.3 Zeitlicher Narkoseverlauf

Die durchschnittliche Narkose-Einleitungsdauer bei den CO₂/Luft-Testversuchen (jeweils 10 männliche und weibliche Tiere auf den CO₂-Konzentrationsstufen 40, 50 und 60 Vol% CO₂) lag mit 14,6 Sekunden

($n = 60$; $\bar{x} = 14,6$; $s_{\bar{x}} = 1,00$) im Bereich der Narkose-Einleitungsdauer der CO_2/O_2 -Testversuche (siehe Tab. 16 Abschnitt 5.2.3.3). Die Verwendung von Luft anstelle von O_2 als Restgas beeinflusst somit nicht die Geschwindigkeit der Narkose-Einleitung.

Die Narkose-Ausleitungsdauer betrug bei 40 Vol% CO_2 45,6 Sekunden ($n = 8$, $s_{\bar{x}} = 9,43$) für die männlichen bzw. 50,0 ($n = 9$; $s_{\bar{x}} = 7,90$) für die weiblichen Tiere. Bei 50 Vol% CO_2 korrigierten die drei überlebenden männlichen Tiere nach 60, 75 bzw. 90 Sekunden, die beiden überlebenden weiblichen Tiere nach 90 bzw. 120 Sekunden in die Bauchlage. Ein Vergleich mit den entsprechenden Werten der Tabelle 17 (siehe Abschnitt 5.2.3.3) zeigt, daß sich durch Verwendung von synthetischer Luft anstelle von Sauerstoff als Restgas die Narkose-Ausleitungsdauer erhöht.

5.2.5.4 Atmung

Während die Abschwächung der Dyspnoe-Symptomatik ab 40 Vol% CO_2 und damit wie in den CO_2/O_2 -Testversuchen (siehe Abschnitt 5.2.3.4) mit Beginn des letalen CO_2 -Konzentrationsbereiches einsetzte, bestand eine wesentliche Abweichung des Atmungsverhaltens im Auftreten von Rhythmusstörungen, wie sie im Rahmen der N_2 -Exposition (siehe Abschnitt 5.2.4.3) beobachtet worden sind.

Diese traten erstmals bei 35 Vol% CO_2 auf (10 % der männlichen, 20 % der weiblichen Tiere), erfaßten bei 40 Vol% CO_2 50 % der männlichen bzw. 60 % der weiblichen Tiere und bestimmten schließlich bei 50 und 60 Vol% CO_2 die Atmung aller männlichen und weiblichen Versuchstiere über die gesamte Expositionsdauer.

5.2.5.5 Augen

In Übereinstimmung mit den Befunden aus den CO_2/O_2 -Testversuchen (siehe Abschnitt 5.2.3.5) ist bei fehlendem Lidschluß ein deutliches Hervortreten der Augäpfel beobachtet worden.

5.2.5.6 Todesfälle

In der folgenden Tabelle sind die während oder nach der Exposition in Gemischen aus CO₂ und Luft aufgetretenen Todesfälle unter Berücksichtigung von Todeszeitpunkt und -ursache dargestellt.

Tab. 29: Absolute Häufigkeiten der Todesfälle bei CO₂-Konzentrationen zwischen 25 und 60 Vol% in synthetischer Luft (Anzahl der männlichen und weiblichen Tiere pro Konzentrationsstufe: $n_m = n_w = 10$)

CO ₂ -Konzentration in Vol%		exzitationsbedingter Atemstillstand	protrahierter (nicht-exzitationsbedingter) Atemstillstand	24-h-Zeitraum
		P	E	P
25	m	-	-	-
	w	-	-	-
30	m	-	-	-
	w	-	-	-
35	m	-	-	-
	w	-	-	1
40	m	1(1')	2(4', 7')	-
	w	1(2')	1(8')	-
50	m	-	7(3', 4', 4', 5', 5', 5', 6', 7')	-
	w	-	8(2', 2', 3', 4', 5', 5', 5', 9')	-
60	m	-	10(2x1', 4x2', 3x3', 1x5')	-
	w	-	10(4x1', 2x2', 4x3')	-

E: Expositionsphase; P: Postexpositionsphase; m: männliche Tiere; w: weibliche Tiere; (t'): Zeitpunkt des Eintritts des Atemstillstandes in der Expositions- bzw. Postexpositionsphase in Minuten

Aus der Tabelle geht hervor, daß bei der niedrigsten narkotisch wirkenden CO₂-Konzentration (40 Vol%; siehe Abschnitt 5.2.5.2) bereits Todesfälle während der Exposition auftreten. Weiterhin ist aus einem Vergleich mit Tabelle 20 (Abschnitt 5.2.3.6) ersichtlich, daß mit synthe-

tischer Luft als Restgas die Phase fast ausschließlich exzitationsbedingter Todesfälle (50 bis 70 Vol% CO_2 in O_2) übersprungen wird und sich die Phase protrahierter Atemstillstände aus dem Konzentrationsbereich von 75 bis 85 Vol% CO_2 (Restgas O_2) in den Bereich von 50 bis 60 Vol% CO_2 (Restgas synthetische Luft) vorverlagert. Während bei 60 bis 70 Vol% CO_2 in O_2 immerhin 70 (80) % der männlichen (weiblichen) Tiere überleben (Tab. 20), sinkt bei gleicher CO_2 -Konzentration in synthetischer Luft die Überlebensrate männlicher und weiblicher Tiere auf 0 % (Tab. 29). Mit den klinischen Symptomen eines akuten Lungenödems (siehe Abschnitt 5.2.3.4) einhergehende Todesfälle sind bei Exposition der Tiere in Gemischen aus CO_2 und synthetischer Luft nicht aufgetreten.

Sektionsbefunde

Von den Sektionsbefunden der CO_2/O_2 -Testversuche (siehe Abschnitt 5.2.5.6) sind folgende Abweichungen aufgetreten:

1. Der Muskeltonus der beiden im Zusammenhang mit einem generalisierten Exzitationsanfall verendeten Tiere (40 Vol% CO_2 ; Tab. 29) war nicht erhöht.
2. Bei keiner der getesteten CO_2 -Konzentrationsstufen fanden sich pathologisch-anatomische Veränderungen im Sinne eines akuten Lungenödems.
3. Während sich bei einigen an einem protrahierten, nichtexzitationsbedingten Atemstillstand gestorbenen Tieren noch eine hochfrequente, anfangs regelmäßige, später zunehmend unregelmäßige Vorkammeraktivität bis zu 5 Minuten nach dem letzten Atemzug nachweisen ließ, war die Kammeraktivität zum Sektionszeitpunkt bei allen Tieren erloschen bzw. bestand nur noch in örtlich umschriebenen Zuckungen der Kammerwand.

VL DISKUSSION

Mit der vorliegenden Arbeit ist eine experimentelle Klärung der Frage versucht worden, ob CO_2 narkotische Eigenschaften besitzt und inwieweit diese durch eine Hypoxie mitbedingt bzw. modifiziert werden.

Untersuchungsmethoden

Erzeugung und Aufrechterhaltung definierter Gaskonzentrationen

Bei den bisherigen Untersuchungen zu den narkotischen Eigenschaften des CO_2 , und hier insbesondere im Rahmen der Betäubungsversuche von Schweinen, stellte die Entmischung des relativ schweren CO_2 und des leichteren Restgases (O_2 oder atmosphärische/synthetische Luft) ein Problem dar. Oft erlaubte dies keine Aussage über die tatsächliche CO_2 - bzw. O_2 -Konzentration in der Inspirationsluft zu einem bestimmten Versuchszeitpunkt.

In der vorliegenden Untersuchung ließ sich die O_2 -Konzentration und damit indirekt die CO_2 -Konzentration (siehe unten) mittels einer in Kopfhöhe der Tiere angebrachten Meßsonde kontinuierlich verfolgen. Da die 15 Sekunden nach Inbetriebnahme des Ventilators registrierte O_2 -Konzentration während der gesamten Versuchsdauer von 10 Minuten - abgesehen von den durch Undichtigkeiten verursachten Konzentrationsveränderungen (Tab. 4) - keinen Schwankungen unterworfen war, kann neben einer raschen auch eine dauerhafte und gleichmäßige Durchmischung des Testgases mit dem Ausgangsgas(gemisch) durch den Ventilator angenommen werden. Die gute Übereinstimmung der Werte für die gemessene und die aus dem eingeleiteten CO_2 -Volumen berechnete O_2 -Konzentration (Abschnitt 4.3) in einem Bereich zwischen 25 und 75 Vol% CO_2 (Tab. 5 und 6) zeigt, daß sich die CO_2 -Konzentration in O_2 bzw. synthetischer Luft durch einfache Differenzbildung (Abschnitt 4.4) ausreichend sicher bestimmen läßt. Dies spielt insbesondere für die Testversuche mit CO_2 und synthetischer Luft eine Rolle, da hier nur eine von drei Gaskomponenten (O_2) durch direkte Messung

erfaßt wird. Die bei höheren CO_2 -Konzentrationen (mehr als 75 Vol%) auftretende Divergenz zwischen Meß- und Rechenwert dürfte auf ein Entweichen des CO_2 über die obere Exsikkatoröffnung noch während der Einleitung oder aber auf eine in Gegenwart sehr hoher CO_2 -Konzentrationen auftretende Beeinträchtigung der Meßfunktion der O_2 -Sonde zurückzuführen sein. Da diese größeren Abweichungen (Differenz zwischen Meß- und Rechenwert größer als 0,5 Vol%; Tab. 5 und 6) jedoch in den eindeutig toxischen Konzentrationsbereich von 80 und 85 Vol% CO_2 (Abschnitt 5.2.3.6 und 5.2.5.6) fallen, werden Aussagen über die narkotische Wirkung des CO_2 davon nicht berührt.

Die biogene Bildung von CO_2 während des 10-minütigen Versuches ist bei der Festlegung der entsprechenden Konzentrationsstufen nicht berücksichtigt worden, liegt aber bei Annahme eines respiratorischen Quotienten von 1 und unter Vernachlässigung des Gasaustausches zwischen Exsikkator und Umgebung in der Größenordnung des Sauerstoffverbrauches (Tab. 9 und 10). Sie führt damit bei niedrigen CO_2 -Konzentrationen zwar zu einer gegenüber der Ausgangskonzentration um ca. 10 % erhöhten Endkonzentration (Anstieg der CO_2 -Konzentration in O_2 von 25 auf 27,2 Vol% bei einem durchschnittlichen Sauerstoffverbrauch von 4800 ml pro kg und Stunde und einer Tiermasse von 175 g; Werte aus Tab. 9), trägt jedoch bei höheren CO_2 -Konzentrationen infolge des reduzierten Gasaustausches nur noch wenig zur Erhöhung der CO_2 -Konzentration im Exsikkator bei (Anstieg von 40 (60) Vol% CO_2 in O_2 auf 41,4 (60,7) Vol% CO_2 bei einem durchschnittlichen Sauerstoffverbrauch von 2990 (1630) ml pro kg und Stunde und einer Tiermasse von 175 g; Werte aus Tab. 9)

Undichtigkeiten des geschlossenen Exsikkatorsystems, die über den Versuchszeitraum von 10 Minuten einen Gasaustausch in der Größenordnung von 0,5 % des Nettoexsikkatorvolumens ohne Tiere verursachten, sind bei der Berechnung des Sauerstoffverbrauches unbeeinflußter und CO_2 -exponierter Tiere durch Einführung eines Korrekturgliedes berücksichtigt worden (Abschnitt 4.1).

Zur Aufrechterhaltung definierter Gaskonzentrationen während des Versuches wurden Kieselgel zur Wasserdampf- sowie Atemkalk zur

CO₂-Absorption (Testversuche mit N₂) in den Exsikkator eingebracht.

Tiere und Versuchsdauer

Die Versuchstiere sind am Vorabend nüchtern gesetzt worden, um durch die Füllung des Gastrointestinaltraktes bedingte Unterschiede der Körpermasse sowie eine Belastung des Magen-Darm-Traktes während der Narkose zu vermeiden und nicht zuletzt um vergleichbare Bedingungen wie bei den zur Schlachtung anstehenden Tieren (Futterentzug 12 Stunden vor Marktbeginn bzw. am Vorabend der Schlachtung; Blase und Palm 1981) zu schaffen. Im Unterschied zu zahlreichen anderen Versuchen waren die Tiere ohne Prämedikation; ihre Reaktion auf die CO₂-Einwirkung war somit unbeeinflusst. Da darüber hinaus keine künstliche Beatmung vorhanden und deshalb das Überleben an eine intakte Spontanatmung gebunden war, geht in die Beurteilung der narkotischen Wirkung des CO₂ als wesentlicher Faktor die Beeinflussung der Atemfunktion ein.

Als Versuchsdauer ist eine Zeitspanne von 10 Minuten gewählt worden. Eine längere Versuchsdauer hätte in dem geschlossenen Exsikkatorsystem durch die Atmung der Tiere zu einer zunehmenden CO₂-Akkumulation (und O₂-Reduzierung) geführt, zum anderen die am Schlachthof üblichen Betäubungszeiten von ca. 2 Minuten noch weiter überschritten. Andererseits wurde der Beobachtungszeitraum von 10 Minuten wesentlich länger gewählt als bei der Schlachtschweinbetäubung, um an den einer direkten Prüfung auf Narkoseanzeichen nicht zugänglichen Tieren Narkoseparameter und Atmung wiederholt prüfen zu können. Mit 10 Minuten wurde darüber hinaus ein Zeitraum gewählt, der ein Überleben ohne irreversible Schäden nur bei entsprechender Erhaltung der Vitalfunktionen (Atmung, Herz-Kreislauf-System, Leber, Nieren) gestattet. Dadurch läßt sich ein narkoseähnlicher, bei nur kurzer Gaseinwirkung möglicherweise reversibler Erstickungszustand von einer "echten" Narkose mit eindeutiger Ausbildung eines Toleranzstadiums (Stadium III des Guedelschen Narkoseschemas) abgrenzen.

Narkoseparameter

Die Wahl der Narkoseparameter war insofern beschränkt, als im Exsikkator die Ausbildung der Narkose nicht direkt am Körper des Tieres, zum Beispiel in Form von Reaktionen auf Schmerzreize, geprüft werden konnte. Da bei Laboratoriumstieren die Narkosetiefe bevorzugt mittels Körperstell- und Labyrinthreflexen bewertet wird (Westhues und Fritsch 1961), bot sich die Prüfung auf Seiten- und Rückenlagetoleranz sowie Ausprägung von Stellreflexen an. Das Auftreten von Exzitationssymptomen und Veränderungen des Muskeltonus wurden als weitere (allgemeine) Narkoseparameter herangezogen. Durch Messung des Sauerstoffverbrauches ließ sich zusätzlich eine Einschränkung des Stoffwechsels, wie sie als Folge der durch die Narkose herabgesetzten Aktivität größerer Neuronengruppen im ZNS auftritt (Büch und Büch 1983), erfassen.

Hypoxie- und CO_2 -Wirkung

Zur getrennten Erfassung der CO_2 - und Hypoxiewirkung sind Gasgemische aus CO_2/O_2 und N_2/O_2 erzeugt worden. Daneben wurde die kombinierte Wirkung von CO_2 und einer Hypoxie in Gemischen aus CO_2 und Luft geprüft. Die auf diese Weise erzeugte Hypoxie (Verminderung der O_2 -Konzentration in der Inspirationsluft) könnte als primär bezeichnet werden. Demgegenüber kann eine sekundäre Hypoxie auch bei ausreichendem O_2 -Gehalt in der Inspirationsluft (entsprechend einem Mindestgehalt von 20 bis 21 Vol%) insbesondere in Gegenwart hoher CO_2 -Konzentrationen durch eine gestörte Spontanatmung (II. Abschnitt 3.3) bzw. eine beeinträchtigte Sauerstofftransportfunktion des Blutes (II. Abschnitt 2.2.4) entstehen. Eine Quantifizierung dieser sekundären Hypoxie ist mit der vorliegenden Versuchsanordnung nicht möglich.

Ergebnisse

Sauerstoffverbrauch

Der höhere Sauerstoffverbrauch unbeeinflusster männlicher Tiere gegenüber unbeeinflussten weiblichen Tieren (Tab. 7) resultiert aus dem generell höheren Grund- und Erhaltungsumsatz männlicher Tiere (Kolb 1980). Unter Grundumsatz-Bedingungen (Tiere nüchtern und soweit möglich in Ruhe) beträgt der Sauerstoffverbrauch adulter Mäuse 960 ml pro kg und Stunde (Flindt 1983), unter Erhaltungsumsatz-Bedingungen (normale Futteraufnahme und Bewegungsaktivität) 2450 (Flindt 1983) bzw. 3500 bis 3600 ml pro kg und Stunde (Altman und Dittmer 1968). Für den Leistungsumsatz (Laufen) gibt Flindt (1983) einen Verbrauch von 19 600 ml pro kg und Stunde an. Die Werte aus Tabelle 7 liegen um ca. 2000 bis 3000 ml über den Sauerstoffverbrauchswerten bei Erhaltungsumsatz-Bedingungen, was auf die erhöhte Bewegungsaktivität in fremder Umgebung zurückzuführen sein dürfte. Einen Anhaltspunkt für eine zeitabhängige Adaptation ist der geringere durchschnittliche Sauerstoffverbrauch bei Verlängerung der Aufenthaltsdauer im Exsikkator auf 30 Minuten (Tab. 7 und 8). Der Sauerstoffverbrauch CO_2 -exponierter Tiere zeigt sich bereits bei nicht narkotisch wirkenden CO_2 -Konzentrationen (25 bis 35 Vol%) deutlich reduziert (Tab. 9 und 10 in Verbindung mit Tab. 8). Dies stimmt mit Beobachtungen von Barbour und Seevers (1943) sowie Stupfel et al. (1957) an Ratten überein, obwohl bei diesen Versuchen wie auch in der vorliegenden Versuchsanordnung nicht ausgeschlossen werden kann, daß bei nicht narkotisch wirkenden CO_2 -Konzentrationen die herabgesetzte Bewegungsintensität (Abschnitt 5.2.3.2 Tab. 15 und Abschnitt 5.2.5.2) erheblich zur Verminderung des Sauerstoffverbrauches beiträgt. Trotzdem deutet das weitere Absinken des Sauerstoffverbrauches im narkotischen Bereich zwischen 40 und 60 Vol% CO_2 (in O_2) (Tab. 9) auf eine Einschränkung des Stoffwechsels und hier insbesondere auf eine Einschränkung des ca. 20 % des Sauerstoff-Gesamtbedarfes verbrauchenden Gehirnstoffwechsels (Schmidt 1985 b) hin. Immerhin bleibt der Sauerstoffverbrauch selbst bei 60 Vol% CO_2 in O_2 (Tab. 9) noch im Bereich des Verbrauches zur Aufrechterhaltung des Grund- bzw. Erhaltungsumsatzes, was für

eine ausreichende zelluläre Sauerstoffutilisation spricht. Das stärkere Absinken des Sauerstoffverbrauches bei Exposition in Gemischen aus CO_2 und Luft (Abb. 7 und 8 in Verbindung mit Tab. 9 und 10) könnte auf die verminderte Sauerstoffzufuhr infolge gestörter Ventilation (Abschnitt 5.2.5.4), auf eine präfinale, asphyktische Kreislaufkrise mit abnehmender Lungenperfusion und zunehmender Totraumbelüftung (Kristoffersen et al. 1967) oder aber auf eine allgemeine hypoxische Zellschädigung (mit der Folge einer verminderten Sauerstoffutilisation) zurückzuführen sein.

Narkoseanzeichen

Die Toleranz von Seiten- und Rückenlage sowie der völlige Verlust von Stellreflexen bilden sich konstant bei CO_2 -Konzentrationen von 40 Vol% und mehr in O_2 (Tab. 13 und 14) bzw. in synthetischer Luft (Tab. 27 und 28) innerhalb eines Zeitraumes von 15 Sekunden (Tab. 16 und Abschnitt 5.2.5.3) aus und bleiben über die gesamte Versuchsdauer von 10 Minuten erhalten. Dieser Zustand läßt sich dem vierten von insgesamt sechs Stadien des Narkoseschemas für kleine Versuchstiere (Westhues und Fritsch 1961) zuordnen. Das Stadium 4 ist gekennzeichnet durch die völlige Seitenlage der Tiere mit Erlöschen aller Stellreflexe auf den Körper und Kopf und entspricht in etwa dem Stadium III/1 bzw. III/2 des Guedelschen Narkoseschemas (Westhues und Fritsch 1961). Auch der Verlust des Muskeltonus am Ende der Exposition (Tab. 13, 14, 27 und 28) läßt auf das Erreichen eines chirurgischen Toleranzstadiums schließen. Ebenfalls eine Übereinstimmung mit dem auf der Basis von Körperstell- und Labyrinthreflexen erstellten Narkoseschema ergibt das Verhalten der Tiere bei subnarkotischen CO_2 -Konzentrationen (25 bis 35 Vol% CO_2). So lassen sich die besondere Form der Fortbewegung bei CO_2 -Einleitung (Abschnitt 5.2.3.2 Exzitationssymptome) sowie die inkonstante Ausbildung von Seiten- und Rückenlage (einschließlich unvollständiger Stellreflexverlust) in diesem Konzentrationsbereich annähernd den subnarkotischen Stadien 1 bis 3 zuordnen. Ergänzend weist der erhöhte Muskeltonus im subnarkotischen Konzentrationsbereich auf eine Exzitationswirkung hin, wie sie im Stadium 2 und 3 des vorgenannten Narkoseschemas bzw. im Stadium II des Guedel-

schen Narkoseschemas zu beobachten ist (Westhues und Fritsch 1961). Die infolge der schnellen CO_2 -Anflutung bei kleinen Tieren (Ewbank 1983) in der Einleitungsphase der Narkose nicht erkennbare Exzitationswirkung tritt beim rückwärtigen Durchlaufen der Narkosestadien bei Narkose-Ausleitung deutlich in Erscheinung (Abschnitt 5.2.3.2 Exzitationssymptome). Die dabei auftretende Spastizität resultiert aus dem Ausfall corticaler motorischer Efferenzen mit Überwiegen des Einflusses subcorticaler motorischer Zentren (Releasephänomen), wodurch es zu einer Erhöhung der motoneuronalen Erregbarkeit, insbesondere der Extensormuskulatur kommt (Schmidt 1985).

Was die Exzitationsbereitschaft in der Postexpositionsphase bei narkotisch wirkenden CO_2 -Konzentrationen betrifft, folgt auf eine konstant auftretende erste Phase stark erhöhter Erregbarkeit eine Phase völliger Unerregbarkeit und schließlich eine zweite Phase mäßig erhöhter Erregbarkeit (Abb. 8 bis 11 und 16). Nach Albitzky (1912) sind für den Wechsel von Anfallsphasen und Phasen völliger Unerregbarkeit die Veränderungen der Atmung verantwortlich. So setzt nach Beendigung der CO_2 -Exposition eine intensive Hyperventilation mit rascher CO_2 -Abflutung ein. Wird das Exzitationsstadium erreicht und treten im Zusammenhang mit einem generalisierten Exzitationsanfall Irregularitäten der Atmung einschließlich Atemstillstand auf, so akkumuliert CO_2 endogenen Ursprungs, die Tiere erreichen dadurch wieder ein geringgradig tieferes Narkosestadium und werden für kurze Zeit unerregbar. Normalisiert sich die Atmung und ermöglicht damit wieder die CO_2 -Ausscheidung, gelangen die Tiere unter zunehmend geringerer Hyperventilation in ein schwächeres Exzitationsstadium, in welchem die nun gleichmäßige Atmung eine kontinuierliche Eliminierung des CO_2 gestattet. Ursächlich für die zweite Phase schwächerer Erregung könnte jedoch auch eine idiopathische Erregung subcorticaler Zentren über eine Aktivierung von Teilen des ARAS im Gehirnstamm bei bereits wieder ansteigender corticaler Hemmung sein (Klemm 1964). Für die generell geringere Exzitationsbereitschaft weiblicher Tiere gegenüber männlichen Tieren (Abb. 9 bis 16, 17 bis 20) dürfte - neben geschlechtspezifischen Faktoren - das geringere Körpergewicht der weiblichen Tiere (Tab. 11 und 26) ausschlaggebend sein (Essig 1959, Ewbank

1983). Die generelle Abschwächung der postnarkotischen Exzitations-symptomatik (einschließlich exzitationsbedingter Todesfälle) bei Verwendung von Gemischen aus CO_2 und synthetischer Luft (Abb. 17 bis 20 und Tab. 29 Abschnitt 5.2.5.6) bzw. von sehr hohen CO_2 -Konzentrationen in O_2 (keine Exzitationssymptome beim überlebenden männlichen Tier nach Exposition in 80 Vol% CO_2) dürften wohl Ausdruck einer Hypoxiewirkung (verminderter O_2 -Gehalt in der Inspirationsluft sowie beeinträchtigte Atmung; Abschnitt 5.2.3.4 und 5.2.5.4) sein (Woodbury et al. 1958). Auch ist der Muskeltonus bei Einwirkung subnarkotischer CO_2 -Konzentrationen in synthetischer Luft nicht erhöht (Tab. 27 und 28).

Keines der bei der CO_2 -Exposition festgestellten Narkoseanzeichen läßt sich durch eine reine Hypoxie (Exposition in Gemischen aus N_2 und O_2) erzeugen. Noch im eindeutig toxischen Konzentrationsbereich von 6 und 7 Vol% O_2 (Abschnitt 5.2.4.6) sind Formen aktiver Fortbewegung anzutreffen (Tab. 23). Das Auftreten einer heftigen, präfinalen Krampfphase stimmt mit Beobachtungen von Friedländer und Herter (1879), Albitzky (1912) und von Tavel (1943) überein und kann sowohl vom Zeitpunkt (während der Exposition unmittelbar vor Eintritt des Todes) als auch vom Verhalten des Muskeltonus (Abschnitt 5.2.4.2) her von einem prä- bzw. postnarkotischen Exzitationsstadium abgegrenzt werden. In Abweichung vom Verlauf bei Verwendung eines Narkotikums erlöschen nach der durch die Hypoxie bzw. Anoxie hervorgerufenen Ausschaltung höherer hemmender Zentren (mit der Folge einer Reflexsteigerung sowie tonisch-klonischer Krämpfe) sehr rasch die Vitalfunktionen (von Tavel 1943). Damit ergibt sich ein Bild, wie es schon Friedländer und Herter (1879) bei Gegenüberstellung der Symptomatik einer CO_2 -Einwirkung (rasche Ausschaltung der Reflextätigkeit und willkürlicher Bewegungen mit einem allmählichen Erlöschen sämtlicher Körperfunktionen) und der Wirkung eines Sauerstoffmangels (heftigste Reizungssymptome und präfinale Krämpfe ante mortem bei vorher relativ geringer Beeinflussung der Motorik und anderer Körperfunktionen) beobachteten.

Atmung

Auffallendster Befund bei der Registrierung der Atmungsparameter von in Gemischen aus CO_2 und O_2 exponierten Tieren ist wohl das Fehlen eines paralytischen Effektes des CO_2 über einen Konzentrationsbereich von 25 bis 60 Vol% (keine protrahierten Atemstillstände; Abschnitt 5.2.3.6) sowie das Fehlen von Rhythmusstörungen während der Expositionsphase über den gesamten getesteten CO_2 -Konzentrationsbereich von 25 bis 85 Vol% (Abschnitt 5.2.3.4). Die Tiere dürften bei hohen CO_2 -Konzentrationen schnell und ohne zwischenzeitliches Aussetzen der Atmung in einen Zustand der "Supercarbie" gelangt sein, der durch eine regelmäßige, relativ tiefe Atmung gekennzeichnet ist (II. Abschnitt 3.3.2). Die Mitwirkung der akzessorischen Atemmuskulatur bei dieser Atmung ergibt die typische Dyspnoe-Symptomatik, welche sich bei CO_2 -Konzentrationen von über 70 Vol% als Zeichen einer nunmehr finalen Atemdepression abschwächt (Tab. 19).

Die von Albitzky (1912) beschriebene und im vorliegenden Versuch registrierte Rhythmusstörung bei Exposition von Tieren in Gemischen aus N_2 und O_2 (Abschnitt 5.2.4.3) ist insofern von Bedeutung, als sie in gleicher Form auch bei Exposition in Gemischen aus CO_2 und synthetischer Luft (Abschnitt 5.2.5.4) vorkommt. Somit stellt sich diese Rhythmusstörung, die sich bereits ab 35 Vol% CO_2 in synthetischer Luft entwickelt, als Folge der begleitenden Hypoxie dar, zumal sie bei Exposition in Gemischen aus CO_2 und O_2 fehlt (siehe oben). Die mehrfach beschriebenen Rhythmusstörungen bei Exposition von Tieren in Gemischen aus CO_2 und atmosphärischer/synthetischer Luft (II. Abschnitt 3.3.3) dürften damit dem Sauerstoffmangel zuzuschreiben sein.

Toxizität

Der Hervortreten der Augäpfel bei Exposition in CO_2 -haltigen Gasgemischen (Abschnitt 5.2.3.5 und 5.2.5.5) zeigt eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes (Dubois und Arieff 1985) oder einen Spasmus der retrobulbären Muskeln an und ist in der Ausprägung unabhängig von der CO_2 -Konzentration. Dagegen beschränkt sich das Auftreten eines

akuten Lungenödems (II. Abschnitt 4.2) auf CO_2 -Konzentrationen von 30 und 35 Vol% (in O_2) und erfaßt 20 bis 30 % der Tiere (Tab. 21). Ähnlich wie eine Prämedikation mit zentralen Depressiva (Poulsen 1956) scheint das Einsetzen der narkotischen Wirkung ab 40 Vol% CO_2 die Ausbildung eines Lungenödems zu verhindern. Dabei könnte eine mit der narkotischen Wirkung einhergehende Abnahme des Blutdruckes und der Atemfrequenz eine protektive Wirkung entfalten, die sich bei Exposition in Gemischen aus CO_2 und synthetischer Luft möglicherweise schon bei subnarkotischen CO_2 -Konzentrationen (Ausdruck einer beginnenden Toxizität?) einstellt und damit die Ausbildung des Lungenödems verhindert (Abschnitt 5.2.5.6).

Über fast den gesamten getesteten CO_2 -Konzentrationsbereich (Restgas O_2) hinweg treten Todesfälle auf, deren Ursache bei niedrigen CO_2 -Konzentrationen (30 bis 35 Vol%) das Lungenödem, bei mittleren CO_2 -Konzentrationen (40 bzw. 50 Vol% bis 70 bzw. 75 Vol%) der postnarkotische Exzitationsanfall und bei hohen CO_2 -Konzentrationen (70 bzw. 75 Vol% bis 85 Vol%) überwiegend der protrahierte Atemstillstand ist (Tab. 20). Die beiden zuletzt genannten Todesursachen sind Ereignisse, wie sie sich im Stadium II (Exzitationsstadium) bzw. Stadium IV (Asphyxiestadium) einer Allgemeinnarkose ereignen können, wobei sich im Asphyxiestadium ein CO_2 -spezifischer, paralytischer Effekt auf die Atmung nicht ausschließen läßt.

Da bei den männlichen Tieren die minimal narkotisch wirksame Konzentration von 40 Vol% CO_2 (in O_2) bereits mit einer toxischen Komponente behaftet ist (exzitationsbedingter Atemstillstand; Tab. 20) bzw. diese bei den weiblichen Tieren bei der nächsthöheren Konzentrationsstufe (50 Vol% CO_2 in O_2) auftritt (Tab. 20), besitzt CO_2 als Narkotikum nur eine geringe bzw. keine therapeutische Breite.

Die Verwendung von synthetischer Luft anstelle von O_2 als Restgas führt zu einer Senkung der LD_{100} von 80 Vol% (weibliche Tiere) bzw. 85 Vol% (männliche Tiere) auf 60 Vol% CO_2 , wobei die mit Abstand häufigste Todesursache der protrahierte Atemstillstand ist (Tab. 29).

Das Fehlen jeglicher therapeutischen Breite unter diesen Bedingungen zeigt sich daran, daß die Tiere bereits bei der minimalen narkotisch

wirkenden CO_2 -Konzentration von 40 Vol% noch während der Exposition in ein Asphyxiestadium mit letalem Ausgang kommen können (Tab. 29).

Die niedrigste, von allen Tieren über den Versuchszeitraum von 10 Minuten ohne Todesfolge tolerierte O_2 -Konzentration beträgt bei Verwendung von N_2 als Restgas 8 Vol% (Tab. 25). Wirkt diese O_2 -Konzentration zusammen mit CO_2 ein (entsprechend einem Gasgemisch aus 60 Vol% CO_2 und 40 Vol% synthetischer Luft), sterben alle Tiere innerhalb der ersten 5 Minuten der Exposition (Tab. 29), wohingegen die gleiche CO_2 -Konzentration in O_2 von allen Tieren über die gesamte Expositionsdauer ohne Todesfolge toleriert wird (Tab. 20). Die Hypoxie hebt somit die Reversibilität der CO_2 -bedingten Lähmung des ZNS und damit ein konstitutives Element der Narkose (Büch und Büch 1983) auf.

Die Herztätigkeit bleibt bei protrahiertem Atemstillstand nach Einwirkung von Gemischen aus CO_2 und O_2 lang erhalten (Abschnitt 5.2.3.6 Sektionsbefunde), während sie bei einer letal wirkenden (isolierten) Hypoxie zum Sektionszeitpunkt fast erloschen ist (Abschnitt 5.2.4.6 Sektionsbefunde). Wird bei der CO_2 -Exposition anstelle von O_2 synthetische Luft verwendet, kommt die Herztätigkeit früher zum Erliegen (Abschnitt 5.2.5.6 Sektionsbefunde), was mit Beobachtungen von Mullenax und Dougherty (1963) übereinstimmt. Obwohl die Aufrechterhaltung der Herztätigkeit bei gleichzeitiger Apnoe im Anfang des Asphyxiestadiums ein normaler Befund ist (Westhues und Fritsch 1961), weist sie angesichts der langen Dauer und der Apnoe-bedingten sistierenden CO_2 -Ausscheidung auf eine geringe Vulnerabilität des Herzens gegenüber hohen CO_2 -Konzentrationen hin (Jukhnovski 1960).

Schlußfolgerungen

CO_2 besitzt eindeutig narkotische Eigenschaften. Die bereits bei Verwendung von O_2 als Restgas geringe therapeutische Breite verliert sich bei Verwendung von Luft als Restgas völlig und führt die narkotische in eine erstickende Wirkung über. Ähnliche Verhältnisse sind

bei der Verwendung von CO_2 -Konzentrationen von 70 bis 80 Vol% in Luft bei der Schlachtschweinbetäubung anzunehmen. Angesichts der konstanten Ausbildung eines postnarkotischen Exzitationsstadiums ist davon auszugehen, daß ein entsprechendes präanarkotisches Exzitationsstadium nur infolge der schnellen CO_2 -Anflutung übersprungen wird.

Die Verhältnisse beim kleinen Versuchstier (Maus) lassen in diesem Zusammenhang nur bedingt einen Rückschluß auf die Wirkung bei Tieren wesentlich größerer Körpermasse zu (Ewbank 1983). Es kann jedoch angenommen werden, daß in den gegenwärtig eingesetzten Betäubungsanlagen die schrittweise Erhöhung der CO_2 -Konzentration (Wernberg 1980) die CO_2 -Anflutung verzögert und damit die Ausbildung des präanarkotischen Exzitationsstadiums begünstigt. Zu Beginn von diesem sind, wie EEG-Untersuchungen an Schweinen in 80 Vol% CO_2 in Luft zeigen, analog zur Narkose mit anderen Allgemeinanästhetika, die neocorticalen Funktionen so weit reduziert, daß von einem Bewußtseinsverlust, zumindest aber von einer schweren Bewußtseinsstrübung auszugehen ist (Forsslid 1987 b). Gegen eine Mitwirkung der Hypoxie am Zustandekommen der heftigen Exzitationen bei der Schlachtschweinbetäubung spricht, daß in der vorliegenden Untersuchung ein Sauerstoffmangel durchwegs zu einer Abschwächung der Exzitationssymptomatik geführt hat.

Die immer wieder als möglicher Auslöser der Erregungssymptome angeführte Schleimhautreizung sollte angesichts der Verwendung von CO_2 als Reizstoff zur Auslösung akuten chemischen Schmerzes in der experimentellen Riechforschung (Kobal 1985, Huttunen et al. 1986) eine sofortige Abwehrreaktion zur Folge haben. Dies schließt nicht aus, daß im Exzitationsstadium durch die gesteigerte Reaktivität auf äußere Reize bereits eine mäßige Schleimhautreizung mit heftigen, allerdings nicht mehr bewußt ausgeführten Abwehrbewegungen beantwortet wird.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß vom Standpunkt des Tierschutzes aus (siehe Einleitung) CO_2 ein geeignetes Mittel zur Betäubung und darüber hinaus auch zur Euthanasie von Tieren darstellt, da der

(möglichen) Erstickung eine Narkose mit Schmerzausschaltung und Bewußtseinsverlust vorangeht. Zu berücksichtigen ist jedoch, daß eine korrekt ausgeführte elektrische Zangenbetäubung bei Schweinen vom Laien als humaner bewertet werden dürfte als die CO₂-Betäubung mit einem als Abwehrverhalten interpretierten präanarkotischen Exzitationsstadium.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über die experimentelle Untersuchung folgender Fragen berichtet:

- a) Kann mit Kohlendioxid eine Narkose (reversible Lähmung des Zentralnervensystems mit Empfindungs- und Bewußtseinsverlust) herbeigeführt werden?
- b) Bei welchem CO_2/O_2 -Konzentrationsverhältnis tritt die Narkose gegebenenfalls ein bzw. treten erste Unverträglichkeitsreaktionen auf (therapeutische Breite)?
- c) Inwiefern unterscheidet sich die CO_2 -Wirkung auf das Zentralnervensystem von einer durch ein erstickendes Gas wie Stickstoff hervorgerufenen reinen Hypoxie-Wirkung?
- d) Wie verändert sich die therapeutische Breite, wenn die CO_2 -Wirkung mit einer Hypoxie kombiniert wird?

Ausgangspunkt für die Untersuchung der genannten Punkte ist die Frage, ob Schlachtschweine bei der CO_2 -Betäubung in eine Narkose versetzt werden oder aber aufgrund des geringen Sauerstoffgehaltes bei hohen CO_2 -Konzentrationen in der Inspirationsluft ersticken. Weiterhin ist strittig, ob die heftigen Erregungssymptome zu Expositionsbeginn Ausdruck eines präanarkotischen Exzitationstadiums oder aber einer bewußten (Abwehr)Reaktion auf die stark veränderte Zusammensetzung der umgebenden Atmosphäre sind.

Die Untersuchungen sind mit erwachsenen, konventionell gehaltenen und ernährten männlichen und weiblichen Mäusen durchgeführt worden, die in einem geschlossenen Exsikkatorsystem CO_2/O_2 -, N_2/O_2 - und CO_2 /Luft-Gemischen verschiedener Zusammensetzung über eine Versuchsdauer von 10 Minuten ausgesetzt worden sind. Als Untersuchungsparameter dienten typische Narkoseanzeichen wie Toleranz der Seiten- und Rückenlage, Verlust von Stellreflexen und Muskeltonus sowie Exzitationssymptome. Daneben sind der Sauerstoffverbrauch, Atmungsparameter sowie Ursachen und Zeitpunkt von Todesfällen erfaßt worden.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- a) Mit CO_2 -Konzentrationen von 40 Vol% und mehr in O_2 läßt sich bei den Versuchstieren eine Narkose erzeugen, die zu einem Abfall des Sauerstoffverbrauches führt.
- b) Das Auftreten erster Todesfälle bei 40 Vol% CO_2 (männliche Tiere) bzw. 50 Vol% CO_2 in O_2 (weibliche Tiere) weist CO_2 als ein Narkotikum ohne bzw. nur geringer therapeutischer Breite aus. Bei CO_2 -Konzentrationen zwischen 40 und 70 Vol% (in O_2) ist die Haupttodesursache der postnarkotische Exzitationsanfall, bei Konzentrationen von 75 bis 85 Vol% (in O_2) dagegen der protrahierte Atemstillstand während oder kurz nach der Exposition. Bei 85 Vol% CO_2 in O_2 sterben 100 % der Tiere innerhalb der ersten 2 Minuten der Exposition.
- c) Unter Einwirkung eines erstickenden Gases wie Stickstoff bilden sich keine Anzeichen einer narkotischen Wirkung aus; Todesfälle treten in einem O_2 -Konzentrationsbereich von 7 Vol% (10 % der Tiere) bis 5 Vol% (100 % der Tiere) während der Exposition auf.
- d) Die kombinierte Einwirkung von CO_2 und einer Hypoxie (Exposition in Gemischen aus CO_2 und synthetischer Luft) führt zu keiner Veränderung der minimalen narkotisch wirksamen CO_2 -Konzentration von 40 Vol%, doch tritt bei dieser bereits erstmals der protrahierte Atemstillstand als Zeichen einer Asphyxie auf. Bei 60 Vol% CO_2 in synthetischer Luft sterben alle Tiere innerhalb der ersten 4 Minuten der Exposition.

Aus den Ergebnissen wird der Schluß gezogen, daß CO_2 bei der Maus narkotische Eigenschaften besitzt, die bei Hinzukommen einer Hypoxie von einer zunehmenden Asphyxie überdeckt werden. Die Bedeutung des Ergebnisses, seine Übertragbarkeit auf die Verhältnisse bei der Schlachtschweinbetäubung und die Interpretation der Einzelbefunde werden diskutiert.

STUDIES ON THE NARCOTIC PROPERTIES OF CARBON DIOXIDE

SUMMARY

This paper reports on experimental research conducted into the following questions:

- a) Is it possible to produce anaesthesia (reversible paralysis of the central nervous system including loss of both sensitivity and consciousness) using carbon dioxide?
- b) If so, at which ratio of CO_2/O_2 concentration does anaesthesia occur and which is the threshold concentration producing reactions of intolerance (therapeutic range)?
- c) What is the difference between the CO_2 effect on the central nervous system and the hypoxia effect produced by an asphyxiant such as nitrogen?
- d) Which change in the therapeutic range may be expected when the CO_2 effect is combined with hypoxia?

This study is based on the question whether CO_2 stunning of slaughter pigs produces anaesthesia by CO_2 or suffocation due to the low oxygen concentration associated with high CO_2 concentrations in the inspired air. In addition it is a matter of debate whether the signs of strong excitement at the onset of exposure represent a prenarctic stage of excitation or a conscious (defensive) reaction to the changed composition of the ambient atmosphere.

The tests were carried out with grown up, conventionally raised and fed male and female mice, which were exposed to CO_2/O_2 , N_2/O_2 and CO_2 /air mixtures of different composition in a closed exsiccator system over 10 minutes.

The parameters under study were typical signs of anaesthesia such as tolerance of the lateral and dorsal recumbent position, loss of postural reflexes and muscle tone as well as signs of excitation. In addition we studied the oxygen consumption, respiratory parameters as well as the causes and times of deaths.

The results may be summarized as follows:

- a) CO_2 concentrations of 40 vol% and more (in oxygen) produce anaesthesia leading to a decrease in oxygen consumption.
- b) Due to the occurrence of deaths already at 40 vol% CO_2 (male animals) and 50 vol% CO_2 (female animals) CO_2 may be considered as anaesthetic having no or only a low therapeutic range. With CO_2 concentrations between 40 and 70 vol% (in oxygen) the main cause of death is a postnarcotic excitation attack, and with concentrations from 75 to 85 vol% (in oxygen) the main cause of death is protracted respiratory arrest during or shortly after exposure. At 85 vol% CO_2 (in oxygen) all animals died within the first 2 minutes of exposure.
- c) No signs of a narcotic effect were found during and after exposure to an asphyxiant such as nitrogen; deaths occurred within a range of O_2 concentrations from 7 vol% (10 % of the animals) to 5 vol% (100 % of the animals) during exposure.
- d) Combined exposure to CO_2 and hypoxia (exposure to mixtures of CO_2 and synthetic air) did not change the minimum narcotic CO_2 concentration of 40 vol%. However, this concentration already produced first cases of protracted respiratory arrest as a sign of asphyxia. With 60 vol% CO_2 in synthetic air all animals died within the first 4 minutes of exposure.

The results lead to conclude that CO_2 has narcotic effects in the mouse, which are overlapped by progressive asphyxia if there is an additional hypoxia. This conclusion and its implications for the CO_2 stunning of slaughter pigs as well as the interpretation of the individual findings will be discussed.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- Abel H.H., Bartling H.: Narkose mit Kohlendioxid für kurz dauernde Eingriffe bei kleinen Versuchstieren. Z. Versuchstierkunde 20 (1978), 132-136
- Aberkane H., Azoulay E., Lecompte F., Muffat-Joly M., Pocidalo J.J.: Transport de l'oxygène par l'hémoglobine au cours de l'hypercapnie aigue expérimentale. Bull. Physiopath. Resp. 11 (1975), 179-192
- Alberti E., Hoyer S., Hamer J., Stoeckel H., Packschiess P., Weinhardt F.: The effect of carbon dioxide on cerebral blood flow and cerebral metabolism in dogs. Br. J. Anaesth. 47 (1975), 941-947
- Albitzky P.: Über die Rückwirkung resp. "Nachwirkung" des CO₂ und über die biologische Bedeutung der im Körper gewöhnlich vorhandenen Kohlensäure. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie 145 (1912), 1-120
- Alexander C.S., Liu S.M.: Effect of hypercapnia and hypocapnia on myocardial blood flow and performance in anaesthetized dogs. Cardiovasc. Res. 10 (1976), 341-348
- Altman P.L., Dittmer D.S.: Metabolism. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda Maryland 1968
- Anderson R.J., Henrich W.L., Gross P.A., Dillingham M.A.: Role of renal nerves, angiotensin II and prostaglandins in the antinatriuretic response to acute hypercapnic acidosis in the dog. Circ. Res. 58 (1982), 294-300
- Anderson R.J., Pluss R.G., Pluss W.T., Bell J., Zerbe G.G.: Effect of hypoxia and hypercapnic acidosis on renal autoregulation in the dog: role of renal nerves. Clin. Sci. 65 (1983), 533-538
- Anderson R.J., Rose C.E., Berns A.S., Erickson A.L., Arnold P.E.: Mechanism of effect of hypercapnic acidosis on renin secretion in the dog. Am. J. Physiol. 238 F(1980), 119-125
- Anthony D.J.: Humane slaughter by aid of carbon dioxide anaesthesia. Br. Vet. J. 109 (1953), 110-113

- Arieff A.I.: Effects of water, acid-base and electrolyte disorders on the central nervous system. In: Fluid, electrolyte and acid-base disorders, Vol. II. Arieff A.I., DeFronzo R.A. (eds), Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne 1985
- Artru A.A., Michenfelder J.D.: Effects of hypercarbia on canine cerebral metabolism and blood flow with simultaneous direct and indirect measurements of blood flow. *Anesthesiology* 52 (1980), 466-469
- Atkinson D.E.: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. *Biochem.* 7 (1968), 4030-4034
- Barbour J.H., Seevers M.H.: The narcotic action of CO_2 in the albino rat. *Am. J. Physiol.* 133 (1941 a), 201-202
- Barbour J.H., Seevers M.H.: The influence of cold on the narcotic action of CO_2 . *Am. J. Physiol.* 133 (1941 b), 202
- Barbour J.H., Seevers M.H.: A comparison of the acute and chronic toxicity of carbon dioxide with especial reference to its narcotic action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 78 (1943), 11-21
- Bar-Ilan A., Marder J., Samueloff S.: In vivo and in vitro CO_2 titration curves in the rabbit: adaptation to hypercapnic conditions. *Comp. Biochem. Physiol.* 78 A (1984), 217-220
- Bar-Ilan A., Marder J.: Regulation of blood acid-base status in guinea pigs exposed to hypercapnia. *Comp. Biochem. Physiol.* 75 A (1983), 97-103
- Bartels H., Harms H.: Sauerstoffdissoziationskurven des Blutes von Säugtieren. *Pflügers Archiv* 268 (1959), 334-365
- Basu S.: Effects and site of action of a single-breath of 100 % CO_2 on the monosynaptic reflexes in cats. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 25 (1981), 17-25
- Bendersky M.J.: Sur l'anesthésie des animaux par un mélange d'acide carbonique et d'oxygène. *C.R. Soc. Biol.* 57 (1904), 458-460
- Benedicenti A.: Die Wirkung der Kohlensäure auf die Athmung. *Arch. f. Anat. und Physiol.* (1896), 408-427

- Berns A.S., Anderson R.J., McDonald K.M.: Effect of hypercapnic acidosis on renal water excretion in the dog. *Kidney International* 15 (1979), 116-125
- Berntman L., Dahlgren N., Siesjö B.K.: Influence of intravenously administered catecholamines on cerebral oxygen consumption and blood flow in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 104 (1978), 101-108
- Berntman L., Dahlgren N., Siesjö B.K.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in the rat brain during extreme hypercarbia. *Anesthesiology* 50 (1979), 299-305
- Bersentes T.J., Simmons D.H.: Effects of acute acidosis on renal hemodynamics. *Am. J. Physiol.* 212 (1967), 633-640
- Bettice J.A., Wang B.C., Brown E.B.: Intracellular buffering of heart and skeletal muscles during the onset of hypercapnia. *Respir. Physiol.* 28 (1976), 89-98
- Betz E., Knebel U., Neumann L., Nguyen-Duong H.: Die Wirkung von hohen CO_2 -Konzentrationen auf energiereiche Substrate und EEG-Aktivität des Cortex. *Pflügers Archiv* 307 (1969), R 117-118
- Betz E.: Cerebral blood flow: its measurement and regulation. *Physiol. Rev.* 52 (3) (1972), 595-630
- Blase und Palm: Lehrbuch zur Aus- und Weiterbildung in der Schlachttier- und Fleischschau sowie in der Trichinenschau in Frage und Antwort. Brücke-Verlag, Hildesheim 1981
- Blomquist S.M.: Die CO_2 -Methode zur Betäubung von Schlachtschweinen. *Die Fleischwirtschaft* 37 (1957), 750-752
- Bondoli A., Magalini S.I., de Angelis C., Foti A., Rodolá F., Mascaro A., Ranieri R.: Changes in plasma and cerebrospinal fluid electrolytes in hypercapnia. *Resuscitation* 9 (1981), 99-102
- Bonvallet M., Dell P., Hiebel G.: Tonus sympathique et activité électrique corticale. *Electroenc. & Clin. Neurophysiol.* 6 (1954), 119-144
- Bonvallet M., Hugelin A., Dell P.: Sensibilité comparée du système réticulé activateur ascendant et du centre respiratoire aux gaz du sang et à l'adrenaline. *J. Physiol. (Paris)* 47 (1955), 651-654

- Bower E.A.: The influence of hypercapnia and hypoxia on the activity recorded from intestinal sympathetic nerves in the rabbit with cut sinus nerves. *J. Physiol. (London)* 246 (1975), 68-69
- Bradley K., Schlapp W., Spaccarelli G.: Effect of carbon dioxide on the spinal reflexes in decapitated cats. *Proc. Physiol. Soc.* 111 (1950), 62
- Braun W., Dönhardt A. (eds): Kohlendioxid (Kohlensäure CO_2). In: Vergiftungsregister, 3. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1982
- Brickner E., Dowds E., Willitis B., Selkurt E.: Mesenteric blood flow as influenced by progressive hypercapnia. *Am. J. Physiol.* 184 (1956), 275-281
- Brighten P.: A case of industrial carbon dioxide poisoning. *Anaesthesia* 31 (1976), 406-409
- Britt D.P.: The humaneness of carbon dioxide as an agent of euthanasia for laboratory rodents. In: Euthanasia of unwanted, injured or diseased animals or for educational or scientific purposes. Universities Federation for Animal Welfare, Hertfordshire, England 1987
- Brooks C.McC., Eccles J.C.: A study of the effects of anaesthesia and asphyxia on the monosynaptic pathway through the spinal cord. *J. Neurophysiol.* 10 (1947), 349-360
- Brown E.B., Millar F.: Ventricular fibrillation following a rapid fall in alveolar carbon dioxide concentration. *Am. J. Physiol.* 169 (1952), 56-60
- Bruck R., Estrov Z., Resnitzky P., Bar-Khayim Y.: Recurrent anuria in severe hypercapnic acidosis. *Isr. J. Med. Sci.* (1983), 649-650
- Büch H.P. und Büch U.: Narkotika. In: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Forth W., Henschler D., Rummel W. (eds), B. I. - Wissenschaftsverlag Mannheim, Wien, Zürich 1983
- Bücherl E.S.: Säure-, Basen- und Elektrolytstoffwechsel, Kreislauf und Ventilation während "Kohlensäureatmung". *Der Anaesthesist* 9 (1960), 67-70

- Bunn H.F., Forget B.G.: Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects. Dysen J. (ed), W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, Hong Kong 1986
- Cantieni J.: Ein Beitrag zur CO₂-Betäubung von Schlachtschweinen. Diss. Zürich 1976
- Carding A.H.: Mass euthanasia of dogs with carbon monoxide and/or carbon dioxide; preliminary trials. *Small Anim. Pract.* 9 (1968), 245-259
- Carlsson A., Holmin T., Lindqvist M., Siesjö B.K.: Effect of hypercapnia and hypocapnia on tryptophan and tyrosine hydroxylation in rat brain. *Acta Physiol. Scand.* 99 (1977), 503-509
- Carpenter D.O., Hubbard J.H., Humphrey D.R., Thompson H.K., Marshall W.H.: Carbon dioxide effects on nerve function. In: Carbon dioxide and metabolic regulations. G. Nahas, K.E. Schaefer (eds), Springer-Verlag New York Heidelberg Berlin 1974
- Cession-Fossion A., Lecomte J.: Effets sympathico-stimulants de l'hypercapnie de brève durée chez le rat. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 87 (1979), 115-118
- Chalazonitis N.: Simultaneous recordings of pH, pCO₂ and neuronal activity during hypercapnic transients (identifiable neurons of Aplysia). In: Carbon dioxide and metabolic regulations. Nahas G., Schaefer K.E. (eds), Springer-Verlag New York, Heidelberg, Berlin 1974
- Cingolani H.E., Mattiazzi A.R., Blesa E.S., Gonzalez N.C.: Contractility in isolated mammalian heart muscle after acid-base changes. *Circ. Res.* 26 (1970), 269-278
- Clemedson C.L., Hartelius H., Holmberg G.: Effect of carbon dioxide inhalation on the blood-brain barrier. *Nature* 178 No. 4539 (1956), No. 4539, 915
- Clowes G.H.A., Kretchmer H.E., McBurney R.W., Simeone F.A.: The electro-encephalogram in the evaluation of the effects of anesthetic agents and carbon dioxide accumulation during surgery. *Ann. Surg.* 138 (1953), 558-569
- Cogan M.G.: Effects of acute alterations in pCO₂ on proximal HCO₃⁻, Cl⁻ and H₂O reabsorption. *Am. J. Physiol.* 246 F (1984), 21-26

- Cohen P.J., Wollman H., Alexander S.C., Chase P.E., Behar M.G.: Cerebral carbohydrate metabolism in man during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 25 (1964), 185-191
- Coraboeuf E., Deroubaix E., Coulombe A.: Acidosis-induced abnormal repolarization and repetitive activity in isolated Purkinje-fibers. *J. Physiol. (Paris)* 76 (1980), 97-106
- Cullen D.J., Eger E.I., Gregory G.A.: The cardiovascular effects of carbon dioxide in man, conscious and during cyclopropane anesthesia. *Anesthesiology* 31 (5) (1969), 407-413
- Cullen D.J., Eger E.I.: Cardiovascular effects of carbon dioxide in man. *Anesthesiology* 41 (4) (1974), 345-349
- Curtis D.R., Johnston G.A.R.: Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. *Ergeb. Physiol.* 69 (1974), 97-188
- D'Alecy L.G., Rose C.J., Sellers S.A.: Sympathetic modulation of hypercapnic cerebral vasodilatation in dogs. *Circ. Res.* 45 (1979), 771-785
- Dalgaard J.B., Dencker F., Fallentin B., Hansen P., Kaempe B., Steensberg J., Wilhardt P.: Fatal poisoning and other health hazards connected with industrial fishing. *Brit. J. Industr. Med.* 29 (1972), 307-316
- Davenport H.W.: Säure-Basen-Regulation. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973
- De Castuma E.S., Mattiazzi A.R., Cingolani H.E.: Effect of hypercapnic acidosis on induction of arrhythmias by catecholamines in cat papillary muscles. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 85 (1977), 509-518
- Des Rosiers M.H., Kennedy C., Sakurada O., Shinohara M., Sokoloff L.: Effects of hypercapnia on cerebral oxygen and glucose consumption in the conscious rat. *Stroke* 9 (1978), 98
- Dodman N.H.: Observations on the use of the Wernberg Dip-Lift carbon dioxide apparatus for pre-slaughter anaesthesia of pigs. *Br. Vet. J.* 133 (1977), 71-80
- Draper W.B., Whitehead R.W.: Diffusion respiration in the dog anesthetized by pentothal sodium. *Anesthesiology* 5 (1944), 262-273

- Draper W.B., Whitehead R.W., Spencer J.N.: Studies on diffusion respiration: III. Alveolar gases and venous blood pH of dogs during diffusion respiration. *Anesthesiology* 8 (1947), 524-533
- Dripps R.D., Comroe J.H.: The respiratory and circulatory response of normal man to hyperventilation of 7,6 and 10,4 per cent CO_2 with a comparison of the maximal ventilation produced by severe muscle exercise, inhalation of CO_2 and maximal voluntary hyperventilation. *Am. J. Physiol.* 149 (1947), 43-51
- Dubois G.D., Arieff A.I.: Clinical manifestations of electrolyte disorders. In: Fluid, electrolyte and acid-base disorders, Vol. II. Arieff A.I., DeFronzo R.A. (eds) Churchill Livingstone New York, Edinburgh, London, Melbourne 1985
- Duchrow G.: Grubensicherheitliche Auswertung eines Massenunglücks durch CO_2 -Gase. *Bergakademie* 17 (1965), 208-214
- Dulton R., Levitzky M., Berkman L.: Carbon dioxide and liver blood flow. *Bull. Eur. Physiopath. Resp.* 12 (1976), 265-272
- Dusser de Barenne J.G., McCulloch W.S., Nims L.F.: Functional activity and pH of the cerebral cortex. *J. Cell. Comp. Physiol.* 10 (1937), 277-289
- Eisele J.H., Eger E.I., Muallem M.: Narcotic properties of carbon dioxide in the dog. *Anesthesiology* 28 (1967), 856-865
- Eklöf B., Lassen N.A., Nilsson L., Norberg K., Siesjö B.K.: Blood flow and metabolic rate for oxygen in the cerebral cortex of the rat. *Acta Physiol. Scand.* 88 (1973), 587-589
- Essig: Kohlensäurebetäubung in einem deutschen Schlachthof. *Die Fleischwirtschaft* 39 (1959), 558-560
- Ewbank R.: Is CO_2 -euthanasia humane. *Nature* 305 (1983), 268
- Farber M.O., Szwed J.J., Dowell A.R., Strawbridge R.A.: The acute effects of respiratory and metabolic acidosis on renal function in the dog. *Clin. Sci. Mol. Med.* 50 (1976), 165-169
- Fleischer S.: Metabolic production of carbon dioxide. *Anesthesiology* 21 (6) (1960), 597-603

- Flindt R.: *Biologie in Zahlen*. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1983
- Foëx P.: Effets du CO_2 sur le système cardiovasculaire. *Anesth. Anal. Réan.* 35 (1978), 721-737
- Foëx P., Fordham R.M.M.: Intrinsic myocardial recovery from the negative inotropic effects of acute hypercapnia. *Cardiovasc. Res.* 6 (1972), 257-262
- Foëx P., Ryder W.A.: Effects of CO_2 on the systemic and coronary circulation and on coronary sinus blood gas tensions. *Bull. Eur. Physiopath. Resp.* 15 (1979), 625-638
- Folbergrová J., MacMillan V., Siesjö B.K.: The effect of moderate and marked hypercapnia upon the energy state and upon the cytoplasmatic NADH/NAD⁺ ratio of the rat brain. *J. Neurochem.* 19 (1972 a) 2497-2505
- Folbergrová J., MacMillan V., Siesjö B.K.: The effect of hypercapnic acidosis upon some glycolytic and Krebs cycle-associated intermediates in the rat brain. *J. Neurochem.* 19 (1972 b), 2507-2517
- Folbergrová J., Pontén U., Siesjö B.K.: Patterns of changes in brain carbohydrate metabolites, amino acids and organic phosphates at increased carbon dioxide tensions. *J. Neurochem.* 22 (1974), 1115-1125
- Folbergrová J., Norberg K., Quistorff B., Siesjö B.K.: Carbohydrate and amino acid metabolism in rat cerebral cortex in moderate and extreme hypercapnia. *J. Neurochem.* 25 (1975), 457-462
- Folkow B., Langston J.: The interrelation of some factors influencing renal blood flow autoregulation. *Acta Physiol. Scand.* 61 (1964), 165-170
- Forslid A., Ingvar M., Rosén I., Ingvar D.H.: Carbon dioxide narcosis: influence of short term high concentration carbon dioxide inhalation on EEG and cortical evoked responses in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 127 (1986), 281-287
- Forslid A.: Transient neocortical, hippocampal and amygdaloid EEG silence induced by one minute inhalation of high concentration CO_2 in swine. *Acta Physiol. Scand.* 130 (1987 a), 1-10

- Forslid A.: Pre-slaughter CO₂-anaesthesia in swine. Influence upon cerebral electrical activity, acid/base balance, blood oxygen tension and stress hormones. Diss. Uppsala 1987 b
- Forster R.E.: The kinetics of carbon dioxide exchange in blood. *Am. Rev. Resp. Dis.* 115 (6) (1977), 181-188
- Fragekasten: CO₂-Betäubung und -Anlagen. *Die Fleischwirtschaft* 61 (1981), 513-515
- Friedländer C., Herter E.: Ueber die Wirkung der Kohlensäure auf den thierischen Organismus. *Zeitschr. physiol. Chem.* 2 (1878), 99-148
- Friedländer C., Herter E.: Ueber die Wirkung des Sauerstoffmangels auf den thierischen Organismus. *Zeitschr. physiol. Chem.* 3 (1879), 19-51
- Friis M.L., Paulson O.B., Hertz M.M.: Carbon dioxide permeability of the blood-brain barrier in man. *Microvasc. Res.* 20 (1980), 71-80
- Gaudy J.H.: Transport et élimination du gaz carbonique. *Ann. Anesth. Franç.* 15 (1974), Q 1-12
- Gellhorn E.: Experimental contribution to the duality theory of consciousness and perception. *Pflügers Archiv* 255 (1952), 75-92
- Gellhorn E.: On the physiological action of carbon dioxide on cortex and hypothalamus. *Electroenc. & Clin. Neurophysiol.* 5 (1953), 401-413
- Gellhorn E., French L.A.: Carbon dioxide and cortical spike frequency. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 93 (1953), 427-433
- Gesser H., Jørgensen E.: pH_i, contractility and Ca-balance under hypercapnic acidosis in the myocardium of different vertebrate species. *J. Exp. Biol.* 96 (1982), 405-412
- Gibbs F.A., Williams D., Gibbs E.L.: Modification of the cortical frequency spectrum by changes in CO₂, blood sugar and O₂. *J. Neurophysiol.* 3 (1940), 49-58
- Gjedde A., Caronna J.J., Hindfeldt B., Plum F.: Whole-brain blood flow and oxygen metabolism in the rat during nitrous oxide anaesthesia. *Am. J. Physiol.* 229 (1975), 113-118

- Glen J.B., Scott W.N.: Carbon dioxide euthanasia of cats. *Br. Vet. J.* 129 (1973), 471-479
- Gougoux A., Vinay P., Cardoso M., Duplain M., Lemiaux G.: Immediate adaptation of the dog kidney to acute hypercapnia. *Am. J. Physiol.* 243 F (1982), 227-234
- Graham G.R., Hill D.W., Nunn J.F.: Die Wirkung hoher CO_2 -Konzentrationen auf Kreislauf und Atmung. *Der Anaesthetist* 9 (1960), 70-73
- Granholm L., Siesjö B.K.: The effects of hypercapnia and hypocapnia upon the cerebrospinal fluid lactate and pyruvate concentrations and upon the lactate, pyruvate, ATP, ADP, phosphocreatine and creatine concentrations of cat brain tissue. *Acta Physiol. Scand.* 75 (1969), 257-266
- Gregoire N.M., Gjedde A., Plum F., Duffy T.E.: Cerebral blood flow and cerebral metabolic rates for oxygen, glucose and ketone bodies in newborn dogs. *J. Neurochem.* 30 (1978), 63-69
- Griez E., van den Hout M.A.: Carbon dioxide and anxiety: cardiovascular effects of a single inhalation. *J. Behav. Ther. & Exp. Psychiat.* 14 (4) (1983), 297-304
- Griez E., van den Hout M.A.: CO_2 inhalation in the treatment of panic attacks. *Behav. Res. Ther.* 24 (1986), 145-150
- Grote J.: Gewebsatmung. In: *Physiologie des Menschen*. Schmidt R.F., Thews G. (eds) Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1985
- Gwatkin R.: The humane slaughter of meat animals. *Can. J. Comp. Med.* 22 (1958), 376-381
- Gyarfas K., Pollock G.H., Stein S.N.: Central inhibitory effects of carbon dioxide: IV. Convulsive Phenomena. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 70 (1949), 292-293
- Gyarfas K., Pollock G.H.: The subcortical effects of carbon dioxide in the cat. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 90 (1952), 233-240
- Gyulai L., Dora E., Kovach A.G.B.: NAD/NADH: redox state changes on cat brain cortex during stimulation and hypercapnia. *Am. J. Physiol.* 243 H (1982), 619-627

- Hanna B.D., Liou F., Polosa C.: Role of carotid and central chemoreceptors in the CO₂ response of sympathetic preganglionic neurons. *J. Auton. Nerv. Syst.* 3 (1981), 421-435
- Hansen H.D., Gesser H.: Relation between non-bicarbonate buffer value and tolerance to cellular acidosis: a comparative study of myocardial tissue. *J. Exp. Biol.* 84 (1980), 161-167
- Hassan H., Gjessing J., Tomlin P.J.: Hypercapnia and hyperkalaemia. *Anaesthesia* 34 (1979), 897-899
- Hattingh J., Cornelius S.T., Ganhao M.F., Fonseca F.: Arterial blood gas composition, consciousness and death in rabbits. *J. South Afr. Vet. Ass.* 57 (1) (1986), 13-16
- Hertrampf B., von Mickwitz G.: Betäubung von Schlachttieren Teil I: CO₂-Betäubung. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 86 (1979), 333-376 ,421-456, 457-512
- Hertz L.: Functional interaction between neurons and astrocytes. I. Turn-over and metabolism of putative amino acid transmitters. *Prog. Neurobiol.* 13 (1979), 277-323
- Hickman H.H.: siehe Thompson C.J.S.
- Hlastala M.P.: Physiological significance of the interaction of oxygen and carbon dioxide in blood. *Crit. Care Med.* 7 (9) (1979), 374-379
- Hoenderken R., van Logtestijn J.G., Sybesma W., Spanjaard W.J.M.: Kohlendioxidbetäubung von Schlachtschweinen. Sonderdruck aus: *Die Fleischwirtschaft* 59 (1979) 1572,1574,1576,1578
- Hoenderken R.: Electrical and carbondioxide stunning of pigs for slaughter. In: *Stunning of Animals for slaughter (Proceedings of a seminar in the CEC programme of coordination of research on animal welfare)*. Eikelenboom G. (ed), Martinus Nijhoff Publishers Boston The Hague Dordrecht, Lancaster 1983 a
- Hoenderken R.: Zur Betäubung von Schlachtschweinen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 90 (1983 b), 68-69
- Hofman W.I.: Suicidal carbon dioxide asphyxiation: case report. *Military Med.* 141 (1976), 477

- Holleman A.F., Wiberg E.: Lehrbuch der anorganischen Chemie. Walter de Gruyter Verlag Berlin, New York, 81.-90. Aufl. 1976
- Hornung H.: CO₂-Betäubungsanlagen. Die Fleischwirtschaft 48 (1968), 1311-1313
- Hoop B., Shih V.E., Kazemi H.: Relationship between central nervous hydrogen ion regulation and amino acid metabolism in hypercapnia II¹⁻⁴. Am. Rev. Resp. Dis. 132 (1985), 248-253
- Huttunen J., Kobal G., Kaukoranta E., Hari R.: Cortical responses to painful CO₂ stimulation of nasal mucosa: A magnetoencephalographic study in man. Electroenc. & Clin. Neurophysiol. 64 (1986), 347-349
- Hyde J.L.: The use of solid carbon dioxide for producing short periods of anaesthesia in guinea pigs. Am. J. Vet. Res. 23 (1962), 684-685
- Jacobs M.H.: To what extent are the physiological effects of carbon dioxide due to hydrogen ions? Am. J. Physiol. 51 (1920), 321-331
- Johannsson M., Nilsson E.: Acid-base changes and excitation contraction coupling in rabbit myocardium. I. Effects on isometric tension development at different contraction frequencies. Acta Physiol. Scand. 93 (1975), 295-317
- Johansson B., Nilsson B.: The pathophysiology of the blood-brain barrier dysfunction induced by severe hypercapnia and by epileptic brain activity. Acta Neuropath. (Berl.) 38 (1977), 153-158
- Johnson K.F.: Humane slaughter program. J.A.V.M.A. 136 (1960), 388-392
- Jukhnovski S.: Etude de l'étourdissement du porc par l'anhydride carbonique. Diss. Alfort 1960
- Jurna I.: Konvulsiva. In: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Forth W., Henschler D., Rummel W. (eds) B.I.-Wissenschaftsverlag Mannheim, Wien, Zürich 1983
- Karlson P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 12. Aufl. 1984
- Kazemi H., Valenca L.M., Shannon D.C.: Brain and cerebrospinal fluid lactate concentration in respiratory acidosis and alkalosis. Resp. Physiol. 6 (1969), 178-186

- Kazemi H., Shore N.S., Shih V.E., Shannon D.C.: Brain organic buffers in respiratory acidosis and alkalosis. *J. Appl. Physiol.* 34 (1973), 478-482
- Kazemi H., Choma L.: H^+ transport from CNS in hypercapnia and regulation of CSF $[HCO_3^-]$. *J. Appl. Physiol.* 42 (1977), 667-672
- Kety S.S., Schmidt C.F.: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J. Clin. Invest.* 27 (1948), 484-492
- Kilburn K.H.: Neurologic manifestations of respiratory failure. *Arch. Intern. Med.* 116 (1965), 409-415
- Kindwall J.A.: Carbon dioxide narcosis therapy. *Am. J. Psychiat.* 105 (1949), 682-685
- Kirstein L.: Early effects of oxygen lack and carbon dioxide excess on spinal reflexes. *Acta Physiol. Scand.* 23, Suppl. 80 (1951)
- Klemm W.R.: Carbon dioxide anesthesia in cats. *Am. J. Vet. Res.* 25 (1964), 1201-1205
- Kliefoth A.B., Grubb R.L., Raichle M.E.: Depression of cerebral oxygen utilization by hypercapnia in the rhesus monkey. *J. Neurochem.* 32 (1979), 661-663
- Knebel U.: Elektroencephalogramm und Elektrokardiogramm bei Inhalation hoher CO_2 -Konzentrationen. Diss. Tübingen 1974
- Knoche W.: Chemical reactions of CO_2 in water. In: Biophysics and physiology of carbon dioxide. Bauer C., Gros G., Bartels H. (eds), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1980
- Kobal G.: Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchsinns. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1981
- Kobal G.: Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain* 22 (1985), 151-163
- Kogure K., Busto R., Scheinberg P., Reinmuth O.: Dynamics of cerebral metabolism during moderate hypercapnia. *J. Neurochem.* 24 (1975), 471-478

- Kolb E.: Lehrbuch der Physiologie der Haustiere, Teil II. Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1980, 4. Aufl.
- Kontos H.A., Richardson D.W., Patterson J.L.: Roles of hypercapnia and acidosis in the vasodilator response to hypercapnic acidosis. *Am. J. Physiol.* 215 (1968), 1406-1408
- Kornmüller A.E., Noell W.: Über den Einfluß der Kohlensäurespannung auf bioelektrische Hirnrindenphänomene. *Pflügers Archiv* 247 (1944), 660-685
- Krauland W., Bratzke H., Klug E.: Kohlensäurevergiftung ? - Unfall oder Selbsttötung. *Lebensversicherungsmedizin* 30 (1978), 88-91
- Kristoffersen M.B., Rattenborg C.C., Holaday D.A.: Asphyxial death: the roles of acute anoxia, hypercarbia and acidosis. *Anesthesiology* 28 (1967), 488-497
- Krnjević K., Randić M., Siesjö B.K.: Cortical CO₂ tension and neuronal excitability. *J. Physiol. (London)* 176 (1965), 105-122
- Kugler J.: Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1981
- Lagneaux D., Lecomte J., Remacle R.: Sur l'oedème pulmonaire aigu provoqué chez le rat par le CO₂. *C.R. Soc. Biol.* 175 (1981), 889-894
- Lagneaux D., Remacle R.: Reactions cardiovasculaires du rat à l'hypercapnie ventilatoire. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 89 (1981), 175-182
- Lahiri S.: Blood oxygen affinity and alveolar ventilation in relation to body weight in mammals. *Am. J. Physiol.* 229 (1975), 529-536
- Lamm W.J.E., Lai Y.-L., Hildebrandt J.: In vitro buffer value of brain tissue during prolonged hypercapnia. *Respir. Physiol.* 50 (1982), 165-175
- Larsen H.K.: Comparison of 300 Volt manual stunning, 700 Volt automatic stunning and CO₂ compact stunning with respect to quality parameters, blood splashing, fractures and meat quality. In: Stunning of animals for slaughter (Proceedings of a seminar in the CEC programme of coordination of research on animal welfare). Eikelenboom G. (ed), Martinus Nijhoff Publ. Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster 1983

- Latimer P.: Carbon dioxide as a reciprocal inhibitor in the treatment of neurosis. *J. Behav. Ther. & Exp. Psychiat.* 8 (1977), 83-85
- Leach T.M., Warrington R.: The electrocardiogram of sheep, monitored by radiotelemetry, during electrical or carbon-dioxide stunning and subsequent slaughter. *Med. Biol. Engineering* 14 (2) (1976), 79-84
- Leake C.D., Waters R.M.: The anesthetic properties of carbon dioxide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 33 (1928), 280-281
- Leake C.D., Waters R.M.: The anesthetic properties of carbon dioxide. *Current Res. Anesth. & Analg.* 8 (1929), 17-19
- Leukel F.A., Quinton E.E.: Carbon dioxide effects on acquisition and extinction of avoidance behavior. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 57 (1964), 267-270
- Lioy F., Hanna B.D., Polosa C.: CO₂-dependent component of the neurogenic vascular tone in the cat. *Pflügers Archiv* 374 (1978), 187-191
- Lockett M.F.: Effects of changes in pO₂, pCO₂ and pH on the total vascular resistance of perfused cat kidneys. *J. Physiol. (London)* 193 (1967), 671-678
- Lomholt N.: CO₂-Betäubung von Schlachtschweinen. Erwiderung. *Die Fleischwirtschaft* 62 (1982), 488-489
- Lomholt N.: CO₂-Betäubung von Schlachttieren. Behauptungen und Realitäten. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 90 (1983), 66-68
- Lorente de Nó R.: A study of nerve physiology. *Stud. Rockefeller Inst., Med. Res.* 131 (1947), 148-195
- Lowry O.H., Passonneau J.V.: Kinetic evidence for multiple binding sites on phosphofructokinase. *J. Biol. Chem.* 241 (1966), 2268-2279
- MacDonald F.M., Simonson E.: Human electrocardiogram during and after inhalation of thirty per cent carbon dioxide. *J. Appl. Physiol.* 6 (1954), 304-310
- MacKay J.L.: Effects of a narcotic level of carbon dioxide on the plasma potassium and respiration of cats. *Am. J. Physiol.* 151 (1947), 469-478

- MacKenzie E.T., McCulloch J., Harper A.M.: Influence of endogenous norepinephrine on cerebral blood flow and metabolism. *Am. J. Physiol.* 231 (1976), 489-494
- Marcinkowski T.: L'intoxication par CO_2 dans un silo. *Acta Med. Leg. Soc.* 19 (1966), 151-152
- Marshall C., Nims L.F.: The pH of the cerebral cortex in relation to that of arterial blood. *Yale J. Biol. Med.* 13 (1940), 117-121
- Mattiazzi A.R., Cingolani H.E.: Biphasic effect of hypercapnia on myocardial contractility. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 85 (1977), 11-25
- Mattsson J.L., Stinson J.M., Clark C.S.: Electroencephalographic power-spectral changes coincident with onset of carbon dioxide narcosis in rhesus monkey. *Am. J. Vet. Res.* 33 (1972), 2043-2049
- McAleany J.C., Way W.L., Altstatt A.H., Guadagni N.P., Severinghaus J.W.: The effect of CO_2 on the depth of anesthesia. *Anesthesiology* 22 (1961), 260-264
- McCalden T.A., Nath R.G., Thiele K.: The role of prostacyclin in the hypercapnic and hypoxic cerebrovascular dilations. *Life Sci.* 34 (1984), 1801-1807
- Meduna L.J.: The effect of carbon dioxide upon the function of the brain. In: Carbon dioxide therapy. A neurophysiological treatment of nervous disorders. Charles C. Thomas (ed), Springfield Illinois, 1950 a
- Meduna L.J.: Technique and administration of the carbon dioxide treatment. In: Carbon dioxide therapy. A neurophysiological treatment of nervous disorders. Charles C. Thomas (ed), Springfield Illinois 1950 b
- Messeter K., Siesjö B.K.: The effect of acute and chronic hypercapnia upon lactate, pyruvate, alpha-ketoglutarate, glutamate and phosphocreatine contents of the rat brain. *Acta Physiol. Scand.* 83 (1971 a), 344-351
- Messeter K., Siesjö B.K.: The intracellular pH' in the brain in acute and sustained hypercapnia. *Acta Physiol. Scand.* 83 (1971 b), 210-219
- Messeter K., Siesjö B.K.: Regulation of the CSF pH in acute and sustained respiratory acidosis. *Acta Physiol. Scand.* 83 (1971 c), 21-30

- Meyer J.S., Gotoh F., Tazaki Y.: CO₂ narcosis - an experimental study. *Neurology* 11 (1961), 524-537
- Meyer J.S., Gotoh F., Tomita M.: Acute respiratory acidemia. Correlation of jugular blood composition and electroencephalogram during CO₂ narcosis. *Neurology* 16 (1966), 463-474
- von Mickwitz G.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von Dr. Drawer über die Schlachttierbetäubung "Zur Problematik der CO₂- und der elektrischen Betäubung an Schlachthöfen und der Bedeutung eines tierschutzgerechten Umganges mit den Tieren auf dem Wege zum Schlachthof und am Schlachthof für eine bessere Fleischqualität". *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 94 (1987), 111-112
- Miller A.M., Brown E.B., Varco R.L.: Certain effects of inspiring 15-30% carbon dioxide. *Fed. Proc.* 9 (1950), 89
- Miller A.L., Hawkins R.A., Veech R.L.: Decreased rate of glucose utilization by rat brain in vivo after exposures to atmospheres containing high concentrations of CO₂. *J. Neurochem.* 25 (1975), 553-558
- Mittelman A., Dos S.J., Barker H.G.: Adrenal-cortical response during corrected and uncorrected hypercapnic acidosis. *Am. J. Physiol.* 202 (1962), 334-336
- Monnier A.M.: L'anhydride carbonique, régulateur spécifique de l'activité nerveuse (1). *Arch. Int. Pharmacodyn.* 140 (1962), 189-198
- Morris J.K.W.: Slow wave production in the EEG with reference to hyperpnea, carbon dioxide and autonomic balance. *Electroenc. & Clin. Neurophysiol.* 8 (1956), 49-72
- Morris M.E., Millar R.A.: Blood pH/plasma catecholamine relationships: respiratory acidosis. *Brit. J. Anaesth.* 34 (1962), 672-681
- Müller-Plathe O.: Säure-Basen-Haushalt und Blutgase. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2. Aufl. 1982
- Mullenax C.H., Dougherty R.W.: Physiologic responses of swine to high concentrations of inhaled carbon dioxide. *Am. J. Vet. Res.* 24 (1963), 329-333

- Mullenax C.H., Dougherty R.W.: Systemic responses of sheep to high concentrations of inhaled carbon dioxide. *Am. J. Vet. Res.* 25 (1964), 424-440
- Nahas G.G., Cavert H.M.: Cardiac depressant effect of CO₂ and its reversal. *Am. J. Physiol.* 190 (3) (1957), 483-491
- Nahas G.G., Ligou J.C., Mehlman B.: Effects of pH changes on O₂ uptake and plasma catecholamine levels in the dog. *Am. J. Physiol.* 198 (1960), 60-66
- Nasca T.J., Chang B.S., Clark D.D., Garella S.: Effect of acute hypercapnia on renal bicarbonate reabsorption in the dog. *J. Lab. Clin. Med.* 106 (5) (1985), 524-533
- Nilsson B., Siesjö B.K.: A method for determining blood flow and oxygen consumption in the rat brain. *Acta Physiol. Scand.* 96 (1976), 72-82
- Norman J., Atkinson S.A.: The effect of cardiac sympathetic blockade on the relationship between cardiac output and carbon dioxide tension in the anaesthetized dog. *Brit. J. Anaesth.* 42 (1970), 592-602
- Norman J.N., MacIntyre J., Shearer J.R., Craigen I.M., Smith G.: Effect of carbon dioxide on renal blood flow. *Am. J. Physiol.* 219 (1970), 672-676
- Novack P., Shenkin H.A., Bortin L., Goluboff B., Soffe A.M.: The effects of carbon dioxide inhalation upon the cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in vascular disease. *J. Clin. Invest.* 32 (1953), 696-702
- Nuttall J.B.: Hazard of carbon dioxide. *J. Am. Med. Ass.* 168 (1958), 1962
- Overstreet J.W., Marble D.N., Huffmann D.L., Nachreiner R.F.: Effect of stunning methods on porcine glycolysis. *J. Anim. Sci.* 41 (1975), 1014-1020
- Ozanam: Note sur les inhalations d'acide carbonique considérées comme anesthésique efficace et sans danger. C(s).R(s). de l'Académie des Sciences 46 (1858), 417-420

- Pappenheimer J.R., Haisey S.R.: Exchange between cerebrospinal fluid and blood. Proc. 1. Int. Pharmacol. Meeting Stockholm 10 (1963), 27
- Parry T.M., Spencer J.N., Draper W.B., Whitehead R.W., Arends R.L.: Effects of inhalation of high concentrations of carbon dioxide. Fed. Proc. 8 (1949), 323
- Pepelko W.E., Dixon G.A.: Arterial blood gases in conscious rats exposed to hypoxia, hypercapnia or both. J. Appl. Physiol. 38 (4) (1975), 581-587
- Petroff O.A.C., Prichard J.W., Behar K.L., Rothman D.L., Alger J.R., Shulman R.G.: Cerebral metabolism in hyper- and hypocarbia: ^{31}P and ^1H nuclear magnetic resonance studies. Neurology 35 (1985), 1681-1688
- Petty W.C., Sulkowski T.S.: CO_2 narcosis in the rat: I. Effects on respiration and blood parameters. Aerospace Med. 42 (5) (1971 a), 547-552
- Petty W.C., Sulkowski T.S.: CO_2 narcosis in the rat: II. Effects on the ECG. Aerospace Med. 42 (5) (1971 b), 553-558
- Pichlmayr I., Lips U., Künkel H.: Das Elektroenzephalogramm in der Anästhesie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1983
- Pollock G.H., Stein S.N., Gyrfas K.: Central inhibitory effects of carbon dioxide. III. Man. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70 (1949), 291-292
- Pollock G.H.: Central inhibitory effects of carbon dioxide. I. Felis domesticus. J. Neurophysiol. 12 (1949), 315-324
- Poulsen T.: Investigations into reflex irritability during intravenous infusion of hydrochloric acid. Acta Pharm. Tox. 8 (1952 a), 254-262
- Poulsen T.: Investigation in the anaesthetic properties of carbon dioxide. Acta Pharm. Tox. 8 (1952 b), 30-46
- Poulsen T.: Kuldioxydets anaestiserende og lungeødemfremkaldende virkning. Diss. Kopenhagen 1956
- Prausnitz C.: Untersuchungen über die Einwirkung höherer Kohlensäurekonzentrationen der Atemluft. Med. Klin. 24 (1928), 282-285
- Price H.L.: Effects of carbon dioxide on the cardiovascular system. Anesthesiology 21 (6) (1960), 652-663

- Prys-Roberts C.: Hypercapnia. In: General Anaesthesia. Gray T.C., Nunn J.F., Utting J.E. (eds), Butterworth London, Boston, Sydney, Wellington, Durban, Toronto, 4. Aufl. 1980
- Raff H., Shinsako J., Keil L.C., Dallman M.F.: Vasopressin, ACTH and corticosteroids during hypercapnia and graded hypoxia in dogs. *Am. J. Physiol.* 244 (1983), 453-458
- Rapoport S.I., Thompson H.K.: Effect of intravenous NH_4Cl and NaHCO_3 on the pH of brain surface, as related to respiration and the blood-brain barrier. *Exp. Neurol.* 42 (1974), 320-331
- Rasmussen J.P., Dauchot P.J., De Palma R.G., Sorensen B., Regula G., Anton A.H., Gravenstein J.S.: Cardiac function and hypercarbia. *Arch. Surg.* 113 (1978), 1196-1200
- Raymond L.W., Standaert F.G.: The respiratory effects of carbon dioxide in the cat. *Anesthesiology* 28 (6) (1967), 974-979
- Refsum H.E.: Relationship between state of consciousness and arterial hypoxaemia and hypercapnia in patients with pulmonary insufficiency, breathing air. *Clin. Sci.* 25 (1963), 361-367
- Rehncrona S., Siesjö B.K., Westerberg E.: Adenosine and cyclic AMP in cerebral cortex of rats in hypoxia, status epilepticus and hypercapnia. *Acta Physiol. Scand.* 104 (1978), 453-463
- Reivich M.: Arterial pCO_2 and cerebral hemodynamics. *Am. J. Physiol.* 206 (1) (1964), 25-35
- Riley R.L., Barnea-Bromberger B.: Acid-base changes in blood of brewery workers exposed to CO_2 . Unpublished report submitted to NIOSH by U.S. Brewers Ass. Inc., Washington, D.C. USA 1976, zitiert nach: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Prof. Dr. D. Henschler (ed), 11. Lieferung 1985/1986, Verlag Chemie, Weinheim
- Römpf H. (Neumüller O.-A.): Chemielexikon, Frankh'sche Verlagshandlung Stuttgart, 8. Aufl. ab 1979
- Roncoroni A.J., Roehr E.E., Adaro F.: Acid-base equilibrium of cerebrospinal fluid in chronic respiratory acidosis and provoked hypercapnia in relaxed patients. *Am. Rev. Resp. Dis.* 102 (1970), 790-800

- Rose C.E., Anderson R.J., Carey R.M.: Acute hypercapnic acidosis diminishes renal water excretion in conscious dogs. *Miner. Electrolyte Metab.* 11 (1985), 131-136
- Rose C.E., Kimmel D.P., Godine R.L., Kaiser D.L., Carey R.M.: Synergistic effects of acute hypoxemia and hypercapnic acidosis in conscious dogs. Renal dysfunction and activation of the Renin-Angiotensin-system. *Circ. Res.* 53 (1983), 202-213
- Rougier G.: Sur les effets des fortes concentrations en gaz carbonique chez différents animaux. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 141 (1947), 78-79
- Sacić J., Tadić R.: Untersuchungen über den Schweinezustand während und nach der Betäubung mit Kohlendioxyd. *Die Fleischwirtschaft* 42 (1962), 1078, 1081
- Schindler U., Gärtner E., Betz E.: Energy rich metabolites and EEG in hypoxia and hypercapnia. In: *Oxygen transport to tissue. Advances in experimental medicine and biology*, Vol. 37 A. Bicher H.I., Bruley D.F. (eds), Plenum Press New York, 1973, 233-238
- Schindler U., Betz E.: Influence of severe hypercapnia upon cerebral cortical metabolism, CSF-electrolyte concentrations and EEG in the cat. *Bull. Eur. Physiopath. Resp.* 12 (1976), 277-284
- Schlote W., Betz E., Knebel U., Nguyen-Duong H.: EEG-Veränderungen und Dendritenschwellung bei schwerer respiratorischer Acidose. *Pflügers Archiv* 316 (1970), R74-75
- Schmidt R.F.: Motorische Systeme. In: *Physiologie des Menschen*. Schmidt R.F., Thews G. (eds), Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 22.Aufl. 1985 a
- Schmidt R.F.: Integrative Funktionen des Zentralnervensystems In: *Physiologie des Menschen*. R.F.Schmidt, G.Thews (eds), Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 22.Aufl., 1985 b
- Schultzik R.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der gewerblichen Kohlensäurevergiftung. *Diss. Breslau* 1929

- Scribner B.H., Swanson A.G., Burnell J.M.: Alkalinization by gastrodialysis as a means of preventing CO₂ narcosis. *J. Clin. Invest.* 36 (1957), 928
- Sechzer P.H., Egbert L.D., Linde H.W., Cooper D.Y., Dripps R.D., Price H.L.: Effect of CO₂ inhalation on arterial pressure, ECG and plasma catecholamines and 17-OH corticosteroids in normal man. *J. Appl. Physiol.* 15 (3) (1960), 454-458
- Seevers M.H.: The narcotic properties of carbon dioxide. *New York State J. Med.* 44 (1944), 597-602
- Semb B.K.H., Hysing E., Morkrid L.: Effect of CO₂ on peripheral flow and central hemodynamics. *Eur. Surg. Res.* 16 Suppl. 2 (1984), 133-139
- Shirahata M., Nishino T., Honda Y., Itoh K., Yohezawa T.: Effects of hypercapnia on renal nerve activity. *Jpn. J. Physiol.* 35 (1985), 391-399
- Sieker H.O., Hickam J.B.: Carbon dioxide intoxication; The clinical syndrome, its etiology and management with particular reference to the use of mechanical respirators. *Medecine* 35 (1956), 389-423
- Siesjö B.K.: Hypercapnia and Hypocapnia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 28 (1971), 113-118
- Siesjö B.K., Messeter K.: Factors determining intracellular pH. In: *Ion Homeostasis of the brain.* B.K. Siesjö and S.C. Sorensen (eds), Copenhagen: Munksgaard 1971
- Siesjö B.K., Folbergrová J., MacMillan V.: The effect of hypercapnia upon intracellular pH in the brain, evaluated by the bicarbonate-carbonic acid method and from the creatine phosphokinase equilibrium. *J. Neurochem.* 19 (1972), 2483-2495
- Siesjö B.K., Folbergrová J., Messeter K.: Acid-base and energy metabolism of the brain in hypercapnia and hypocapnia. In: *Carbon dioxide and metabolic regulations.* Nahas G., Schaefer K.E. (eds), Springer-Verlag New York, Heidelberg, Berlin 1974
- Siesjö B.K.: The influence of respiratory disturbances on acid-base and energy metabolism of the brain. *Intens. Care Med.* 3 (1977), 245-249
- Siesjö B.K.: Cerebral metabolic rates in hypercarbia - a controversy. *J. Anesthesiol.* 52 (1980), 461-465

- Sillans D., Biston J.: Studies on the anesthetic mechanism of carbon dioxide by using *Bombyx mori* larvae. *Biochimie* 61 (1979), 153-156
- Simonsen H.B., Thordal-Christensen Aa., Ockens N.: Carbon monoxide and carbon dioxide euthanasia of cats: duration and animal behaviour. *Br. Vet. J.* 137 (1981), 274-278
- Speckmann E.J., Caspers H.: Verschiebungen des corticalen Bestandpotentials bei Atemstillstand. *Pflügers Archiv* 278 (1963), 76
- Speckmann E.J., Caspers H.: Inhibitorische CO₂-Wirkungen auf spinale Zwischen- und Motoneurone bei der Ratte. *Pflügers Archiv* 307 (1969), R119-120
- Spörri H.: Atmung. In: *Lehrbuch der Veterinär-Physiologie*. Scheunert A., Trautmann A. (eds), Paul Parey Verlag Berlin, Hamburg, 6. Aufl. 1976
- Staszewska-Barczak J.: Participation of the sympathetic and the renin-angiotensin systems in blood pressure control during hypercapnia in the anaesthetized dog. *Eur. J. Pharmacol.* 49 (1978), 441-444
- Stein S.N., Pollock G.H.: Central inhibitory effects of carbon dioxide. II. *Macacus rhesus*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 70 (1949), 290-291
- Stepanek J.: Effect of pretreatment with phentolamine on experimentally induced hypercapnia. *Z. Kardiol.* 64 (1975), 438-443
- Stinson J.M., Mattsson J.L.: Tolerance of rhesus monkeys to graded increase in environmental CO₂: serial changes in heart rate and cardiac rhythm. *Aerospace Med.* 41 (4) (1970), 415-418
- Stinson J.M., Mattsson J.L.: Cardiac depression in the detection of high environmental CO₂: a comparative study in rhesus monkeys and chimpanzees. *Aerospace Med.* 42 (1) (1971), 78-80
- Stone J.E., Wells J., Draper W.B., Whitehead R.W.: Changes in renal blood flow in dogs during inhalation of 30 % carbon dioxide. *Am. J. Physiol.* 194 (1958), 115-119
- Stone W.S., Amiraian K., Duell C., Schadler C.: Carbon dioxide anesthetization of guinea pigs to increase yields of blood and serum. *Proc. Anim. Care Panel* 11 (1961), 299-303

- Strome D.R., Clancy R.L., Gonzalez N.C.: Myocardial CO_2 buffering; role of transmembrane transport of H^+ or HCO_3^- ions. *Am. J. Physiol.* 230 (4) (1976), 1037-1041
- Stupfel M., Servant P., Jouany J.-M.: Action du gaz carbonique sur le rat non anesthésié: modifications thermiques, respiratoires métaboliques et récupération. *C.R. Séanc. Soc. Biol.* 151 (1957), 874-878
- Swanson A.G., Stavney L.S., Plum F.: Effects of blood pH and carbon dioxide on cerebral electrical activity. *Neurology* 8 (1958), 787-792
- Swanson A.G., Rosengren H.: Cerebrospinal fluid buffering during acute experimental respiratory acidosis. *J. Appl. Physiol.* 17 (1962), 812-814
- Taber R.J., Banuazizi A.: CO_2 -induced retrograde amnesia in a one-trial learning situation. *Psychopharmacologia (Berl.)* 9 (1966), 382-391
- Tadić O., Cirić M.: Untersuchungen über den Einfluß von CO_2 -Betäubung auf das Entbluten und physikalisch-chemische Veränderungen im Schweinefleisch. *Die Fleischwirtschaft* 42 (1962), 1081
- von Tavel F.: Die Auswirkungen des Sauerstoffmangels auf den menschlichen Organismus bei kurzfristigem Aufenthalt in großer Höhe. *Helv. Physiol. Acta Suppl.* 1 (1943), 7-128
- Tenney S.M.: Sympatho-adrenal stimulation by carbon dioxide and the inhibitory effect of carbonic acid on epinephrine response. *Am. J. Physiol.* 187 (1956), 341-346
- Tenney S.M.: The effect of carbon dioxide on neurohumoral and endocrine mechanism. *Anesthesiology* 21 (6) (1960), 674-685
- Theloe G., Leutbecher R.: Die Betäubung der Schweine durch Kohlendioxid. *Mh. Vet. Med.* 14 (1959), 413-416
- Thews G.: Atemgastransport und Säure-Basen-Status des Blutes. In: *Physiologie des Menschen*. Schmidt R.F., Thews G. (eds), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1985
- Thompson C.J.S.: Henry Hill Hickman - A forgotten pioneer of anaesthesia. *Brit. Med. J.* 1 (1912), 843-845
- Toman J.E.: Neuropharmacology of peripheral nerve. *Pharm.Rev.* 4 (1952), 168-218

- Troisi F.M.: Delayed death caused by gassing in a silo containing green forage. *Brit. J. Ind. Med.* 14 (1957) 56-58
- Trzebski A., Kubin L.: Is the central inspiratory activity responsible for $p\text{CO}_2$ -dependent drive of the sympathetic discharge? *J. Auton. Nerv. Syst.* 3 (1981), 401-420
- Turek Z., Kreuzer F., Ringnalda B.E.M.: Blood gases at several levels of oxygenation in rats with a left-shifted blood oxygen dissociation curve. *Pflügers Archiv* 376 (1) (1978), 7-13
- Tyuma I.: The Bohr effect and the Haldane effect in human hemoglobin. *Jpn. J. Physiol.* 34 (1984), 205-216
- van den Hout M.A., Griez E.: Panic symptoms after inhalation of carbon dioxide. *Brit. J. Psychiat.* 144 (1984), 503-507
- van Leuven F., Weyne J.: Glutamate and glutamine in the brain of rats during acute CO_2 changes. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 80 (1972), 175-177
- Wasterlain C.G.: CO_2 anaesthesia inhibits RNA synthesis. *Brain Research* 21 (1970), 452-454
- Webb R.K., Woodhall P.B., Tisher C.C., Glaubiger G., Neelon F.A., Robinson R.R.: Relationship between phosphaturia and acute hypercapnia in the rat. *J. Clin. Invest.* 60 (1977), 829-837
- Wei E.P., Thames M.D., Kontos H.A., Patterson J.L.: Inhibition of the vasodilator effect of hypercapnic acidosis by hypercalcemia in dogs and rats. *Circ. Res.* 35 (1974), 890-895
- Weissman M.L., Rubinstein E.H., Sonnenschein R.R.: Vascular responses to short-term systemic hypoxia, hypercapnia and asphyxia in the cat. *Am. J. Physiol.* 230 (1976), 595-601
- Wernberg N.E.: Anlagen für die CO_2 -Betäubung von Schlachtschweinen. *Die Fleischwirtschaft* 37 (1957), 752-756
- Wernberg N.E.: Eine neue Kohlendioxid-Schweinebetäubungsanlage in den dänischen Baconfabriken. *Die Fleischwirtschaft* 58 (1978), 1744-1746
- Wernberg N.E.: Humane anaesthetization prior to slaughtering of pigs. *Die Fleischwirtschaft* 60 (1980), 96-98

- Westhues M., Fritsch R.: Die Narkose der Tiere. Bd. II Allgemeinnarkose. Paul Parey Verlag Berlin, Hamburg 1961
- Westlake E.K., Simpson T., Kaye M.: Carbon dioxide narcosis in emphysema. *Quart. J. Med.* 24 (1955), 155-173
- Wexels J.C., Myhre E.S.P., Mjøs O.D.: Effects of carbon dioxide and pH on myocardial blood-flow and metabolism in the dog. *Clin. Physiol.* 5 (1985), 575-588
- Weyne J., van Leuven F., Leusen I.: Glutamate and glutamine in the brain: influences of acute pO_2 changes in normal rats and in rats under sustained hypercapnia or hypocapnia. *Life Sci.* 12(II) (1973), 211-218
- Weyne J., van Leuven F., Leusen I.: Brain organic acids during hypercapnia. *Bull. Eur. Physiopath. Resp.* 12 (1976), 285-294
- Wiegman D.L., Miller F.N., Harris P.D.: Modification of α -adrenergic responses of small arteries by altered pCO_2 and pH. *Eur. J. Pharmacol.* 57 (1979), 307-315
- Witzleb E.: Funktionen des Gefäßsystems. In: *Physiologie des Menschen*. Schmidt R.F., Thews G. (eds), Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1985
- Woodbury D.M., Rollins L.T., Gardner M.D., Hirschi W.L., Hogan J.R., Rallison M.L., Tanner G.S., Brodie D.A.: Effects of carbon dioxide on brain excitability and electrolytes. *Am. J. Physiol.* 192 (1958), 79-90
- Woodbury D.M., Vernadakis A.: Relation of brain excitability to brain γ -aminobutyric acid concentration. *Fed. Proc.* 17 (1958), 420
- Woodbury D.M., Karler R.: The role of carbon dioxide in the nervous system. *Anesthesiology* 21(6), (1960), 686-703
- Woody C.D., Thompson H.K., Marshall W.H.: Changes in the steady potential of the brain related to respiratory acidosis and cerebral blood flow. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 91 (1966), 32-37
- Woody C.D., Marshall W.H., Besson J.M., Thompson H.K., Aleonard P., Albe-Fessard D.: Brain potential shift with respiratory acidosis in the cat and monkey. *Am. J. Physiol.* 218 (1970), 275-283

- Wormuth H.J., Schütt-Abraham I.: Zur tierschützerischen, fleischhygienischen und rechtlichen Problematik einer mit der Tötung zusammenfallenden Betäubung von Schlachttieren. *Die Fleischwirtschaft* 66 (1986), 1420-1424
- Wyke B.D.: Electrical activity of the brain: Some factors influencing cerebral electrical activity. In: *Principles of general neurophysiology relating to anaesthesia and surgery*. F.T. Evans, C. Gray (eds), Butterworth London, 1960
- Zillig B., Schuler G., Truniger B.: Renal function and intrarenal hemodynamics in acutely hypoxic and hypercapnic rats. *Kidney International* 14 (1978), 58-67
- Zink P., Reinhardt G.: Die protrahierte CO₂-Vergiftung. *Beiträge Gerichtl. Med.* 33 (1975), 211-213
- Zuntz N.: Über die Bedeutung des Sauerstoffmangels und der Kohlensäure für die Innervation der Athmung. *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* (1897), 379-390

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Schmid für die Überlassung des Themas sowie für seine wissenschaftliche Anleitung und seine stets freundlich gewährte Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 31. Mai 1962 wurde ich, Christine Kühn, in München geboren.

Von 1968 bis 1972 besuchte ich die Grundschule an der Schwindstr. in München.

Dann wechselte ich auf das neusprachliche Dante-Gymnasium in München, wo mir 1981 die Allgemeine Hochschulreife zuerkannt wurde.

Ab Wintersemester 1981/82 studierte ich Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich 1986 die Tierärztliche Prüfung ablegte.

Im Jahre 1987 wurde mir vom Bayerischen Staatsministerium des Innern die Approbation als Tierarzt erteilt.

Die vorliegende Dissertation habe ich vom Sommersemester 1987 bis zum Wintersemester 1988/89 am Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München angefertigt.

